

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-518799

(P2007-518799A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 451/04 (2006.01)</b>	C07D 451/04	4C064
<b>C07D 451/06 (2006.01)</b>	C07D 451/06 C S P	4C072
<b>C07D 519/00 (2006.01)</b>	C07D 519/00 3 1 1	4C086
<b>A61K 31/439 (2006.01)</b>	A61K 31/439	
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A61P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く

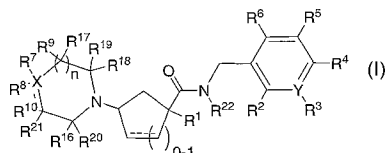
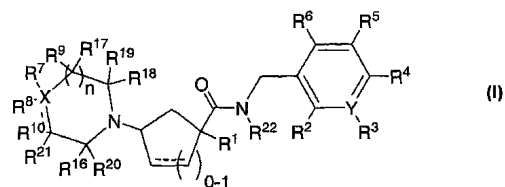
(21) 出願番号	特願2006-551125 (P2006-551125)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成17年1月14日 (2005.1.14)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月5日 (2006.9.5)		MERCK & COMPANY INC OPERATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/000770		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02005/070133	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成17年8月4日 (2005.8.4)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/537, 732	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成16年1月20日 (2004.1.20)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体活性モジュレーターとしての2, 6-二置換ピペリジン

## (57) 【要約】

本発明はさらに、ケモカイン受容体活性のモジュレーターであり、ある種の炎症性及び免疫調節性障害及び疾患、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎及び喘息を含むアトピー性疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病の予防若しくは治療に有用である式 (I) の化合物



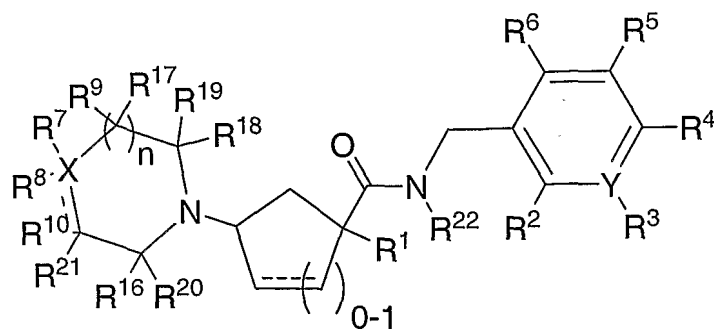
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  は本明細書で定義した通りである。)を対象とする。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物並びにケモカイン受容体の関与するような疾患の予防若しくは治療におけるこれらの化合物及び組成物の使用を対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】



## I

(式中、

Xは、C、N、O、S又はSO<sub>2</sub>であり；

Yは、N又はCであり；

R<sup>1</sup>は、水素、-SO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>、-C<sub>0-3</sub>アルキル-S(O)R<sup>1 4</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>0-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、-C<sub>0-6</sub>アルキル-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、-(C<sub>0-6</sub>アルキル)-(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)-(C<sub>0-6</sub>アルキル)、ヒドロキシ、複素環、-CN、-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>COR<sup>1 3</sup>、-NR<sup>1 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>、-COR<sup>1 1</sup>、-CONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>及びフェニルから選択され

(ここで、前記アルキル及び前記シクロアルキルは、非置換であるか又は八口、ヒドロキシ、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-COR<sup>1 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-複素環、=O及び-CNから独立して選択された1~7個の置換基で置換され、

前記フェニル及び前記複素環は、非置換であるか又は八口、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換される。)；

R<sup>2</sup>は、水素、置換されていないか又は1~3個のフルオロで置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル、置換されていないか又は1~3個のフルオロで置換された-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、プロモ、フェニル及び複素環から選択され；

R<sup>3</sup>は、YがCであるとき、水素、ヒドロキシ、八口、置換されていないか又はフルオロ、ヒドロキシ及び-COR<sup>1 1</sup>から独立して選択された1~6個の置換基で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル、-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-COR<sup>1 1</sup>、-CONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>COR<sup>1 3</sup>、-OCONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>COR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-複素環、-CN、-NR<sup>1 2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>1 4</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>及びニトロから選択され、又は

YがNであるとき、R<sup>3</sup>は酸素であるか、若しくは存在せず、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、クロロ、フルオロ、プロモ及びフェニルから選択され；

R<sup>5</sup>は、置換されていないか又は1~6個のフルオロ及びヒドロキシルから選択された1個若しくは複数の置換基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていないか又は1~6個のフルオロで置換された-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていないか又は1~6個のフルオロで置換された-CO-C<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていないか又は1~6個のフルオロで置換された-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていないか又は八口、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub>アルキル及びCOR<sup>1 1</sup>から選択された1個若しくは複数の置換基

で置換されたピリジル、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-C_{4-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{4-6}$ シクロアルキル、置換されていないか又はハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-4}$ アルキル及び $COR^{11}$ から選択された1個若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、置換されていないか又はハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-4}$ アルキル及び $COR^{11}$ から選択された1個若しくは複数の置換基で置換された $-O-$ フェニル、置換されていないか又は1~6個のフルオロで置換された $-C_{3-6}$ -シクロアルキル、置換されていないか又は1~6個のフルオロ、 $-$ 複素環、 $-CN$ 及び $-COR^{11}$ で置換された $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され；

$R^6$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ及びブロモから選択され；

$R^7$ は、 $X$ が $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-SO_2-$ のとき、存在せず；

$R^7$ は、 $X$ が $C$ 又は $N$ のとき、水素、( $C_{0-6}$ アルキル)-フェニル、( $C_{0-6}$ アルキル)-複素環、( $C_{0-6}$ アルキル)- $C_{3-7}$ シクロアルキル、( $C_{0-6}$ アルキル)- $COR^{11}$ 、( $C_{0-6}$ アルキル)-(アルケン)- $COR^{11}$ 、( $C_{0-6}$ アルキル)- $SO_3H$ 、( $C_{0-6}$ アルキル)- $W-C_{0-4}$ アルキル、( $C_{0-6}$ アルキル)- $CONR^{12}$ -フェニル及び( $C_{0-6}$ アルキル)- $CONR^{15}$ - $V-COR^{11}$ から選択され

(ここで、 $V$ は $C_{1-6}$ アルキル及びフェニルから選択され、

$W$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{12}$ 及び $-NR^{12}$ から選択され、

前記 $C_{0-6}$ アルキルは非置換であるか、又はハロ、ヒドロキシ、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチル及び $-C_{0-2}$ アルキル-フェニルから独立して選択された1~5個の置換基で置換され、

前記アルケン是非置換であるか、又はハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル、フェニル及び複素環から独立して選択された1~3個の置換基で置換され、

前記フェニル、複素環、シクロアルキル及び $C_{0-4}$ アルキルは独立して、置換されていないかハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{0-3}-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 及び $-C_{0-3}$ -複素環から独立して選択された1~5個の置換基で置換され、又は、

前記フェニル及び複素環は、それ自体置換されていないかヒドロキシ、ハロ、 $-COR^{11}$ 及び $-C_{1-4}$ アルキルから独立して選択された1~2個の置換基で置換されていてもよい他の複素環と縮合している。)；

$R^8$ は、 $X$ が $C$ のとき、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 及び $-CN$ から選択され、又は；

$R^8$ は、 $X$ が $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 若しくは $N$ のとき、又は $R^7$ 及び $R^{10}$ が結合した炭素に2重結合が結合するとき、存在せず；

又は、 $R^7$ 及び $R^8$ は一緒になって、1H-インデン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾチオフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾチオフラン、6H-シクロペンタ[d]イソキサゾル-3-オール、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選択された環を形成し

(ここで、前記環は、非置換であるか、又はハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{0-3}COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 及び $-C_{0-3}$ -複素環から独立して選択された1~5個の置換基で置換される。)；

$R^9$ 及び $R^{10}$ は、 $R^9$ 若しくは $R^{10}$ が2重結合及びハロを介して環に結合するとき、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $COR^{11}$ 、 $C_{1-6}$ アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $=O$ から独立して選択され；

又は、 $R^7$ 及び $R^9$ 、若しくは $R^8$ 及び $R^{10}$ が一緒になってフェニル若しくは複素環

10

20

30

40

50

である環を形成し

(ここで、前記環は、非置換であるか、若しくは八口、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 及び $-CONR^{12}R^{12}$ から独立して選択された1~7個の置換基で置換される。);

$R^{11}$ は、ヒドロキシ、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択され

(ここで、前記アルキル、フェニル、ベンジル又はシクロアルキル基は、非置換であるか、又は八口、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換される。);

$R^{12}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニル及び $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され

(ここで、前記アルキル、フェニル、ベンジル若しくはシクロアルキル基は、非置換であるか、又は八口、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換される。);

$R^{13}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニル及び $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され

(ここで、前記アルキル、フェニル、ベンジル又はシクロアルキル基は、非置換であるか、又は八口、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換される。);

$R^{14}$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニル及び $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され

(ここで、前記アルキル、フェニル、ベンジル若しくはシクロアルキル基は、非置換であるか、又は八口、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換される。);

$R^{15}$ は、水素若しくは $C_{1-4}$ アルキルであり、又は $R^{15}$ は、1~5個の炭素を介してVの炭素の1個に結合して環を形成し;

$R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $COR^{11}$ 、 $C_{1-6}$ アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチル及び八口から独立して選択され;

$R^{16}$ 及び $R^{18}$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $COR^{11}$ 、 $C_{1-6}$ アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル及び八口から独立して選択され

(ここで、前記アルキルは、非置換であるか、又はフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された1~6個の置換基で置換される。);

又は、 $R^{16}$ 及び $R^{18}$ は一緒に $-C_{1-4}$ アルキル-、 $-C_{0-2}$ アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル-若しくは $-C_{1-3}$ アルキル- $O-C_{0-2}$ アルキルから成る架橋を形成し(ここで、前記アルキルは、非置換であるか、若しくはオキシ(酸素が2重結合を介して前記架橋に結合されている。)、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~2個の置換基で置換される。);

$R^{22}$ は、水素、フェニル、置換されていないか又は $-COR^{11}$ 、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ及び $-O-C_{1-3}$ アルキルから選択された1~6個の置換基で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され;

又は、 $R^{22}$ 及び $R^{22}$ は一緒にリンカーであり、複素環を形成し、前記リンカーは、(前記リンカーの左側が $R^{22}$ のアミド窒素に結合している。)- $CH_2(CR^{23}R^{23})_{1-3}$ -、 $-CH_2-NR^{24}$ -、 $-NR^{12}-CR^{23}R^{23}$ -、 $-CH_2O-$ 、-

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{SO}_2$  -、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CR}^{23}\text{R}^{23}$  - から選択され；  
 $\text{R}^{23}$  は、水素、非置換であるか又はフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された  
 1～6個の置換基で置換された $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{COR}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、  
 $\text{R}^{12}\text{R}^{12}$ 、ヒドロキシ、ハロ、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、  
 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OCONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、  
 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$  及び  
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$  から独立して選択されるか、又は一方の $\text{R}^{23}$  は $=\text{O}$ で、  
 他方の $\text{R}^{23}$  は存在せず；

(ここで、 $\text{R}^{24}$  は、水素、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル(前記アルキルは、非置換であるか、又はフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された1～6個の置換基で置換されている。)  
 )、 $\text{COR}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{14}$  及び $\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{NR}^{12}$  から選択される。)；

$n$  は0、1及び2から選択され；

波線は任意選択の結合を表す。)

並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

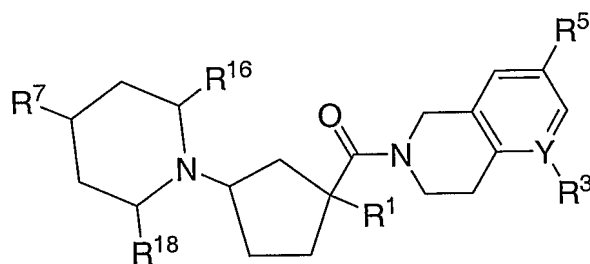
【請求項2】

$\text{R}^{16}$  及び $\text{R}^{18}$  が一緒に $-\text{C}_{1-4}$ アルキル-、 $-\text{C}_{0-2}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル-  
 又は $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{0-2}$ アルキル-から成る架橋を形成し、ここで、前記アルキルが非置換であるか、  
 又はオキシ(酸素が2重結合を介して前記架橋に結合されている。)、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、  
 メチル及びトリフルオロメチルから独立して選択される1ないし2個の置換基で置換されている、  
 請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式Iaの請求項1に記載の化合物

【化2】



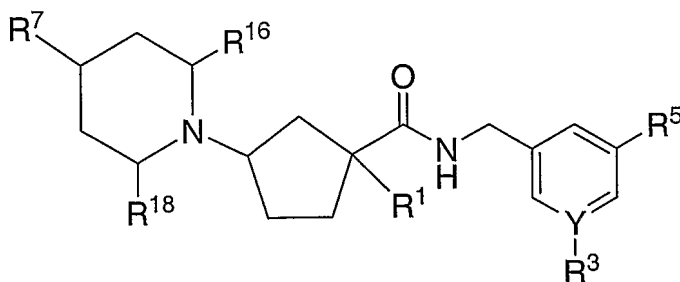
Ia

並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項4】

式Ibの請求項1に記載の化合物：

【化3】



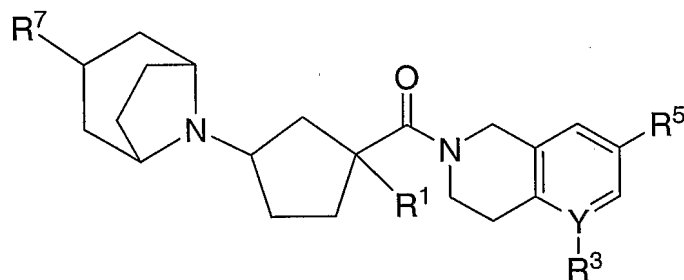
Ib

並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 5】

式 I c の請求項 1 の化合物：

## 【化 4】



Ic

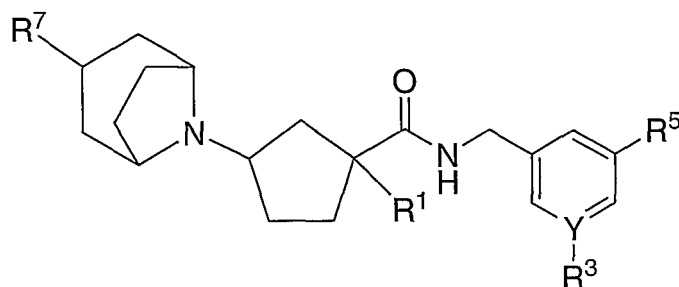
10

並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 6】

式 I d の請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 5】



Id

20

並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

30

## 【請求項 7】

$R^1$  が、非置換であるか又はヒドロキシル若しくは 1 ~ 6 個のフルオロで置換された  $C_{1-6}$  アルキルである請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 8】

$R^1$  が  $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$  及び  $-CH_2CF_3$  から選択された請求項 6 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 9】

$R^2$  が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

40

## 【請求項 10】

$R^2$  が  $-CH_2-CH_2-$  によって  $R^{2,2}$  に結合している請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 11】

Y が N であり、 $R^3$  が存在しない請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 12】

Y が N であり、 $R^3$  が O である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

50

## 【請求項 13】

Y が C のとき、 $R^3$  は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル（前記アルキルは非置換であるか又はフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された 1～6 個の置換基で置換されている。）、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 、複素環、 $-NR^{12}-SO_2-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}-SO_2-R^{14}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{12}$ 、 $-ニトロ$ 及び  $-NR^{12}R^{12}$  から選択される請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 14】

$R^3$  が水素、フルオロ若しくはトリフルオロメチルである請求項 12 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

10

## 【請求項 15】

$R^4$  が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 16】

$R^5$  が 1～6 個のフルオロで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、1～6 個のフルオロで置換された  $-O-C_{1-6}$  アルキル、クロロ、プロモ及びフェニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 17】

$R^5$  がトリフルオロメチルである請求項 15 の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

20

## 【請求項 18】

$R^6$  が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 19】

$R^7$  は、フェニル、複素環、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-COR^{11}$  又は  $-CONH-V-COR^{11}$  であり、ここで V は  $C_{1-6}$  アルキル又はフェニルであり、前記フェニル、複素環、 $C_{3-7}$  シクロアルキル及び  $C_{1-6}$  アルキルは非置換であるか、又はハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-複素環$  及び  $-CONR^{12}R^{12}$  から独立して選択された 1～5 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

30

## 【請求項 20】

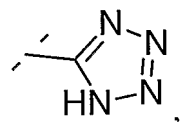
$R^7$  は、フェニル、複素環、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-COR^{11}$  及び  $-CONH-V-COR^{11}$  であり、ここで V は  $C_{1-6}$  アルキル又はフェニルから選択され、前記フェニル、複素環及び  $C_{1-4}$  アルキルは非置換であるか、又はハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-複素環$  から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 21】

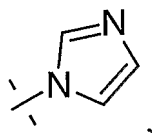
X が C であり、 $R^7$  が、

40

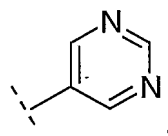
## 【化 7】



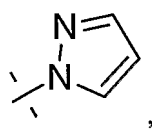
ハ<sup>9</sup>-フルオロフェニル,



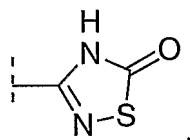
3-カルボキシフェニル,



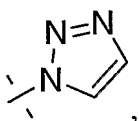
3-カルボキシ-4-フルオロフェニル



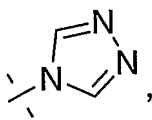
フェニル,



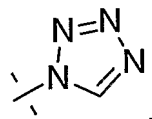
-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



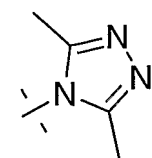
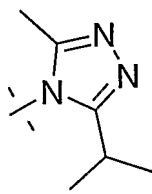
-CO<sub>2</sub>H,



-CONHCH<sub>3</sub>,



-ヒドロキシ, 及び



10

20

30

40

から選択された請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 2 2】

X が C であり、R<sup>8</sup> が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 2 3】

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 2 4】

R<sup>16</sup> がメチル、フルオロ及びトリフルオロメチルから選択された請求項 1 に記載の化

50

合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項 25】

$R^{17}$  が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項 26】

$R^{18}$  がメチル、フルオロ及びトリフルオロメチルから選択された請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項 27】

$R^{16}$  及び  $R^{18}$  が  $-CH_2CH_2-$  によって結合し 5 員環を形成した、請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー 10

【請求項 28】

$R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  の一以上が水素である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項 29】

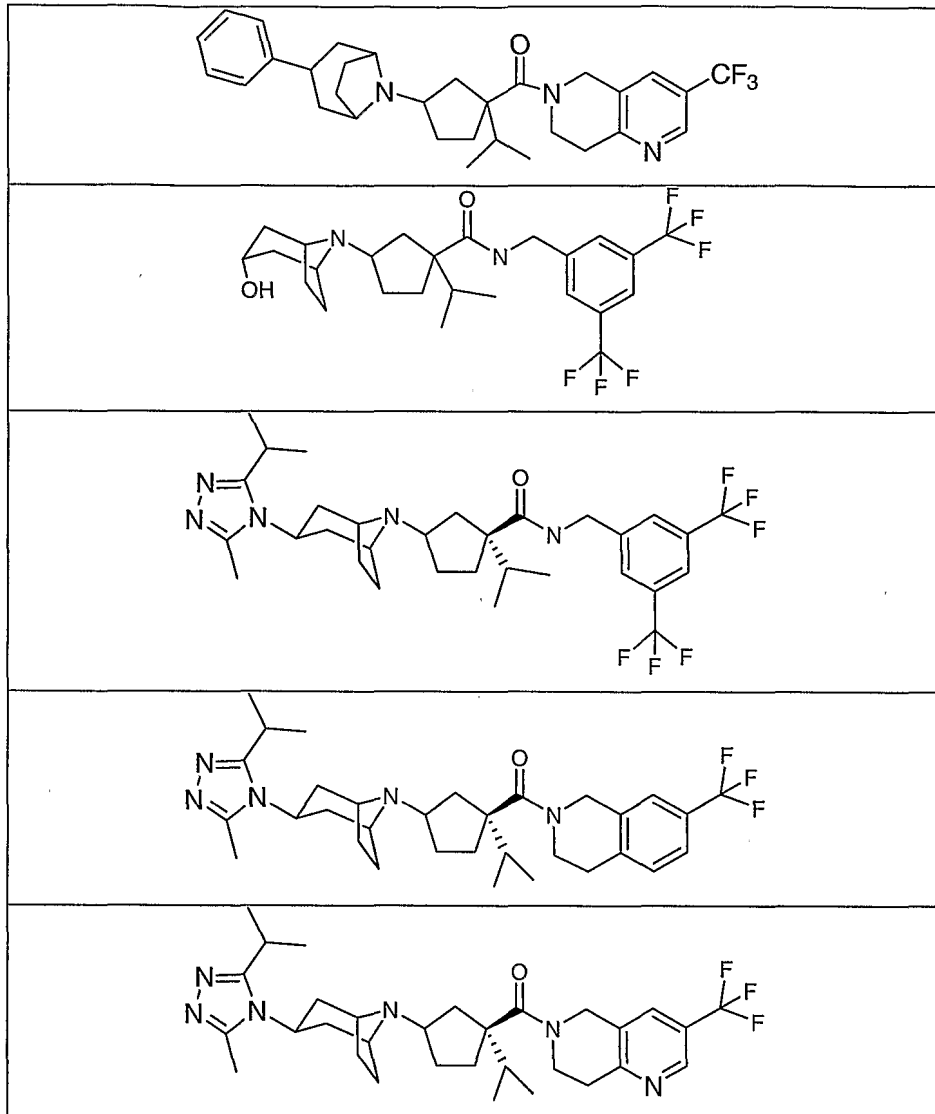
$R^{22}$  が  $R^2$  に結合して一緒に  $-CH_2CH_2-$  架橋を形成する請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

【請求項 30】

$n$  が 1 である請求項 1 に記載の化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。 20

【請求項 31】

【表 1】



から選択された化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマー。

## 【請求項 3 2】

不活性担体及び請求項 1 に記載の化合物を含む医薬品組成物。

## 【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む哺乳類におけるケモカイン受容体活性の調節方法。

## 【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、炎症及び免疫調節障害又は疾患を治療し、改善し、制御し、又は危険性を軽減させる方法。

## 【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、関節リウマチを治療し、改善し、制御し又は危険性を軽減させる方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

ケモカインは、強力な走化活性を有する小さな（アミノ酸 70 ~ 120 個）炎症誘発性サイトカインファミリーである。ケモカインは、多種多様の細胞によって放出され、単球、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球及び好中球などの様々な細胞を炎症部位に

10

20

30

40

50

引き寄せる走化性サイトカインである (Schall, Cytokine, 3, 165 ~ 183 (1991) 及び Murphy, Rev. Immun., 12, 593 ~ 633 (1994) に概説されている。)。これらの分子は、元々4個の保存的システインによって定義され、第1のシステイン対の配列に基づいて2種類のサブファミリーに分類された。IL-8、GRO、NAP-2 及び IP-10 を含む CXC-ケモカインファミリーにおいては、これらの2個のシステインは1個のアミノ酸によって分離され、一方、RANTES、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MIP-1、MIP-1 及びエオタキシンを含む CC-ケモカインファミリーにおいては、これらの2個の残基は隣接している。

#### 【0002】

インターロイキン-8 (IL-8)、好中球活性化蛋白質-2 (NAP-2) 及びメラノーマ成長刺激活性蛋白質 (MGS A) などの -ケモカインは、主に好中球に対して走化性であるのに対して、RANTES、MIP-1、MIP-1、単球走化性蛋白質-1 (MCP-1)、MCP-2、MCP-3 及びエオタキシンなどの -ケモカインは、マクロファージ、単球、T細胞、好酸球及び好塩基球に対して走化性である (Deng 他、Nature, 381, 661 ~ 666 (1996))。

#### 【0003】

ケモカインは、多種多様の細胞によって分泌され、白血球及びその他の細胞上に存在する特定の G-蛋白質共役受容体 (GPCR) に結合する (Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159 ~ 165 (1994) に概説されている。)。これらのケモカイン受容体は、GPCRサブファミリーを形成し、これは、現在、特徴の明らかな15個の要素といくつかのオーファンから構成されている。C5a、fMLP、PAF 及びLTB4などの乱交雑の化学誘引物質に対する受容体とは異なり、ケモカイン受容体は、白血球のサブセット上でより選択的に発現される。したがって、特定のケモカインの発現は、特定の白血球サブセットを動員する機構をもたらす。

#### 【0004】

ケモカイン受容体は、それらの同族リガンドに結合すると、会合した三量体G蛋白質を通して細胞内シグナルを伝達し、細胞内カルシウム濃度を急速に上昇させる。 -ケモカインに結合又は応答する少なくとも7個のヒトケモカイン受容体があり、以下の特徴的パターンを有する。CCR-1 (若しくは「CKR-1」若しくは「CC-CKR-1」) [MIP-1、MIP-1、MCP-3、RANTES] (Ben-Barruch 他、J. Biol. Chem., 270, 22123 ~ 22128 (1995); Beote 他、Cell, 72, 415 ~ 425 (1993)); CCR-2A 及び CCR-2B (若しくは「CKR-2A」/「CKR-2A」若しくは「CC-CKR-2A」/「CC-CKR-2A」) [MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4]; CCR-3 (若しくは「CKR-3」若しくは「CC-CKR-3」) [エオタキシン、エオタキシン2、RANTES、MCP-2、MCP-3] (Rollins 他、Blood, 90, 908 ~ 928 (1997)); CCR-4 (若しくは「CKR-4」若しくは「CC-CKR-4」) [MIP-1、RANTES、MCP-1] (Rollins 等、Blood, 90, 908 ~ 928 (1997)); CCR-5 (若しくは「CKR-5」若しくは「CC-CKR-5」) [MIP-1、RANTES、MIP-1] (Sansom 他、Biochemistry, 35, 3362 ~ 3367 (1996)); 及びダフィ式血液型抗原 [RANTES、MCP-1] (Chaudhun 他、J. Biol. Chem., 269, 7835 ~ 7838 (1994))。 -ケモカインとしては、他のケモカインの中でとりわけ、エオタキシン、MIP (「マクロファージ炎症性蛋白質」、MCP (「単球化学誘因性蛋白質」) 及び RANTES (「活性化による調節、正常Tによって発現及び分泌される (regulation-upon-activation, normal T expressed and secreted)」) が含まれる。

#### 【0005】

10

20

30

40

50

CCR-1、CCR-2、CCR-2A、CCR-2B、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CXCR-3、CXCR-4などのケモカイン受容体は、喘息、鼻炎及びアレルギー疾患を含めた炎症性及び免疫調節性障害及び疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化などの自己免疫病の重要な媒介物とされてきた。CCR-5遺伝子中の32-塩基対欠失について同型接合的であるヒトは、関節リウマチに罹患しにくいと考えられる(Gomez他、Arthritis & Rheumatism、42、989~992(1999))。アレルギー性炎症における好酸球の役割についての総説は、Kिता、H.他、J. Exp. Med. 183、2421~2426(1996)にある。アレルギー性炎症におけるケモカインの役割の一般的総説は、Lustger、A. D.、New England J. Med.、338(7)、426~445(1998)にある。 10

#### 【0006】

ケモカインのサブセットは、単球及びマクロファージに対する強力な化学誘引物質である。これらのうち最も特性が明らかなのはMCP-1(単球化学誘引性蛋白質-1)であり、その主な受容体はCCR2である。MCP-1は、げっ歯類及びヒトを含めた様々な種における炎症性刺激にตอบสนองして様々な種類の細胞において産生され、単球、及びリンパ球のサブセットにおいて化学走性を刺激する。特に、MCP-1産生は、炎症部位における単球及びマクロファージの浸潤と相関がある。マウスにおける相同組換えによってMCP-1若しくはCCR2が欠失すると、チオグリコール酸注射及びリステリアモノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)感染にตอบสนองした単球の動員が著しく減少する(Lu他、J. Exp. Med.、187:601~608(1998)); Kurihara他、J. Exp. Med.、186:1757~1762(1997); Boring他、J. Clin. Invest. 100:2552~2561(1997); Kuziel他、Proc. Natl. Acad. Sci. 94:12053~12058(1997))。また、これらの動物は、住血吸虫抗原又はマイコバクテリア抗原の注射によって誘発される肉芽腫病変部への単球浸潤の減少を示す(Boring他、J. Clin. Invest.、100:2552~2561(1997)); Warmington他、Am J. Path. 154、1407~1416(1999))。これらのデータから、MCP-1によって誘導されるCCR2活性化が、炎症部位への単球動員に主要な役割を果たし、この活性の拮抗作用によって、免疫応答の十分な抑制が生じ、免疫炎症性疾患及び自己免疫疾患における治療上の利点がもたらされることが示唆される。 20 30

#### 【0007】

したがって、CCR-2受容体などのケモカイン受容体を変更する薬剤は、このような障害及び疾患において有用である。

#### 【0008】

さらに、血管壁中の炎症性病変部への単球の動員は、アテローム生成的なプラーク形成の病理発生の主要原因である。MCP-1は、高コレステロール血症状態における血管壁への傷害後に、内皮細胞及び内膜平滑筋細胞によって産生され分泌される。放出されたMCP-1にตอบสนองして、傷害部位に動員された単球は血管壁に浸潤し、泡沫細胞へと分化する。高脂肪食で飼育したAPO-E-/-、LDL-R-/-若しくはApo Bトランスジェニックマウスと戻し交配されたMCP-1-/-若しくはCCR2-/-マウスにおいて、大動脈病変の大きさ、マクロファージ含量及び壊死が減少することがいくつかのグループによって示された(Boring他、Nature、394:894~897(1998)); Gosling他、J. Clin. Invest.、103:773~778(1999))。したがって、CCR2拮抗物質は、動脈壁における単球動員及び分化を抑制することによって、アテローム硬化型病変形成及び病態の進行を阻害する可能性がある。 40

#### 【発明の開示】

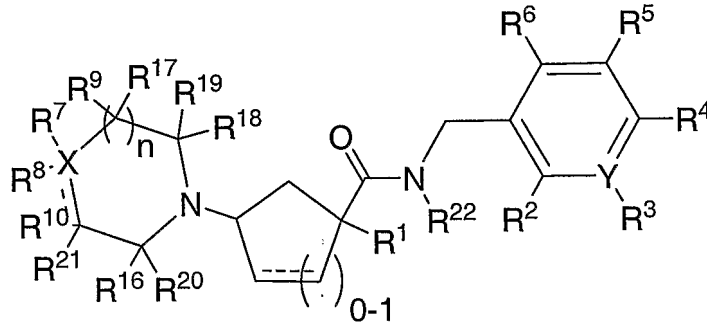
#### 【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明はさらに、ケモカイン受容体活性のモジュレーターであり、ある種の炎症性及び免疫調節性障害及び疾患、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎及び喘息を含むアトピー性疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化などの自己免疫病の予防若しくは治療に有用である式 I の化合物

【0010】

【化16】



10

(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $X$ 及び $Y$ は本明細書で定義した通りである。)を対象とする。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物並びにケモカイン受容体の関与するこのような疾患の予防若しくは治療におけるこれらの化合物及び組成物の使用を目的とする。

20

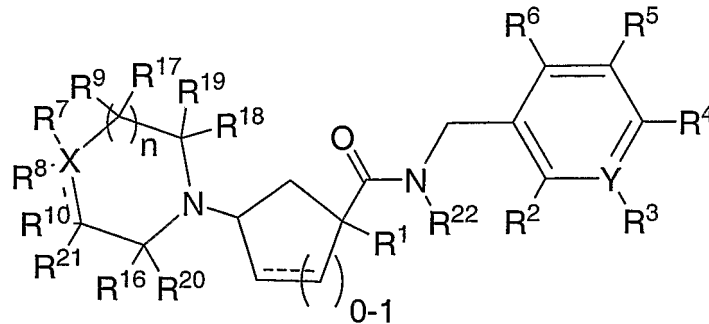
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式 I の化合物、

【0012】

【化17】



30

I

40

(式中、 $X$ は、 $C$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 又は $SO_2$ であり、 $Y$ は、 $N$ 又は $C$ であり、

$R^1$ は、水素、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-C_0-3$ アルキル $-S(O)R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-C_1-6$ アルキル、 $-C_0-6$ アルキル $-O-C_1-6$ アルキル、 $-C_0-6$ アルキル $-S-C_1-6$ アルキル、 $-(C_0-6$ アルキル) $-(C_3-7$ シクロアルキル) $-(C_0-6$ アルキル)、ヒドロキシ、複素環、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{14}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 及びフェニルから選択され、

ここで、前記アルキル及び前記シクロアルキルは、非置換であるか、若しくは八口、ヒドロキシ、 $-O-C_1-3$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1-3$ アルキル、 $-O-C_1$

50

-<sub>3</sub> アルキル、-COR<sup>1 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 - 複素環、=O、-CNから独立して選択された1~7個の置換基で置換されており、  
 前記フェニル及び前記複素環は、非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub>  
 アルキル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個  
 の置換基で置換されており、

R<sup>2</sup> は、水素、非置換であるか、若しくは1~3個のフルオロで置換されたC<sub>1-3</sub> アル  
 キル、非置換であるか、若しくは1~3個のフルオロ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ  
 、プロモ、フェニル及び複素環で置換された-O-C<sub>1-3</sub> アルキルから選択され、

R<sup>3</sup> は、YがCであるとき、水素、ヒドロキシ、ハロ、非置換であるか、若しくはフル  
 オロ、ヒドロキシ及び-COR<sup>1 1</sup> から独立して選択された1~6個の置換基で置換され  
 たC<sub>1-3</sub> アルキル、-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-COR<sup>1 1</sup>、-CONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>  
 COR<sup>1 3</sup>、-OCONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>CONR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-複素環、  
 -CN、-NR<sup>1 2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>1 4</sup>、-SO<sub>2</sub>  
 -NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 2</sup>及びニトロから選択され、又は

YがNであるとき、R<sup>3</sup> は酸素であるか、若しくは存在せず、

R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、クロ  
 ロ、フルオロ、プロモ及びフェニルから選択され、

R<sup>5</sup> は、非置換であるか、若しくは1~6個のフルオロ及びヒドロキシルから選択され  
 た1個若しくは複数の置換基で置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル、非置換であるか、若しくは  
 1~6個のフルオロで置換された-O-C<sub>1-6</sub> アルキル、非置換であるか、若しくは1  
 ~6個のフルオロで置換された-CO-C<sub>1-6</sub> アルキル、非置換であるか、若しくは1  
 ~6個のフルオロで置換された-S-C<sub>1-6</sub> アルキル、非置換であるか、若しくはハロ  
 、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub> アルキル及びCOR<sup>1 1</sup> で置換されたピリジル、フルオ  
 ロ、クロロ、プロモ、-C<sub>4-6</sub> シクロアルキル、-O-C<sub>4-6</sub> シクロアルキル、非置  
 換であるか、若しくはハロ、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub> アルキル及びCOR<sup>1 1</sup> から  
 選択された1個若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、非置換であるか、若しくは  
 ハロ、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub> アルキル及びCOR<sup>1 1</sup> から選択された1個若しく  
 は複数の置換基で置換された-O-フェニル、非置換であるか、若しくは1~6個のフル  
 オロで置換された-C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、非置換であるか、若しくは1~6個のフル  
 オロ、-複素環、-CN及び-COR<sup>1 1</sup> で置換された-O-C<sub>3-6</sub> シクロアルキル  
 から選択され、

R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ及びプロモ  
 から選択され、

R<sup>7</sup> は、XがO、S若しくはSO<sub>2</sub>のとき、存在せず、

R<sup>7</sup> は、XがC若しくはNのとき、水素、(C<sub>0-6</sub> アルキル)-フェニル、(C<sub>0-6</sub> アル  
 キル)-複素環、(C<sub>0-6</sub> アルキル)-C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、(C<sub>0-6</sub> アル  
 キル)-COR<sup>1 1</sup>、(C<sub>0-6</sub> アルキル)-(アルケン)-COR<sup>1 1</sup>、(C<sub>0-6</sub> アル  
 キル)-SO<sub>3</sub>H、(C<sub>0-6</sub> アルキル)-W-C<sub>0-4</sub> アルキル、(C<sub>0-6</sub> アル  
 キル)-CONR<sup>1 2</sup>-フェニル及び(C<sub>0-6</sub> アルキル)-CONR<sup>1 5</sup>-V-COR<sup>1 1</sup>  
 から選択され、

VはC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはフェニルから選択され、

Wは単結合、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-CONR<sup>1 2</sup>-  
 及び-NR<sup>1 2</sup>-から選択され、

前記C<sub>0-6</sub> アルキルが非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、-C<sub>0-6</sub> アルキ  
 ル、-O-C<sub>1-3</sub> アルキル、トリフルオロメチル及び-C<sub>0-2</sub> アルキル-フェニルから  
 独立して選択された1~5個の置換基で置換され、

前記アルケン是非置換であるか、若しくはハロ、トリフルオロメチル、C<sub>1-3</sub> アルキル  
 、フェニル及び複素環から独立して選択された1~3個の置換基で置換され、

前記フェニル、複素環、シクロアルキル及びC<sub>0-4</sub> アルキルは独立して、非置換である  
 か若しくはハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>

10

20

30

40

50

アルキル、 $-C_{0-3}-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$  及び  $-C_{0-3}$ -複素環から選択された1~5個の置換基で置換されるか、  
 又は、前記フェニル及び複素環は、非置換であるか、若しくはヒドロキシ、ハロ、 $-COR^{11}$  及び  $-C_{1-4}$  アルキルから独立して選択された1~2個の置換基で置換されていてもよい他の複素環と縮合しており、

$R^8$  は、 $X$  が  $C$  のとき、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$  及び  $-CN$  から選択され、又は

$R^8$  は、 $X$  が  $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$  若しくは  $N$  のとき、又は  $R^7$  及び  $R^{10}$  が結合した炭素原子に2重結合が結合するとき、存在せず、

又は、 $R^7$  及び  $R^8$  は一緒になって、1H-インデン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾチオフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾチオフラン、6H-シクロペンタ[d]イソキサゾル-3-オール、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選択された環を形成し、

前記環は、非置換であるか、若しくはハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-C_{0-3}COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$  及び  $-C_{0-3}$ -複素環から独立して選択された1~5個の置換基で置換され、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、 $R^9$  及び  $R^{10}$  が2重結合及びハロを介して環に結合するとき、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $COR^{11}$ 、 $C_{1-6}$  アルキル-ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $=O$  から独立して選択され、

又は、 $R^7$  及び  $R^9$ 、若しくは  $R^8$  及び  $R^{10}$  が一緒になってフェニル若しくは複素環である環を形成し、

前記環は、非置換であるか、若しくはハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{12}R^{12}$  及び  $-CONR^{12}R^{12}$  から独立して選択された1~7個の置換基で置換され、

$R^{11}$  は、ヒドロキシ、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、ベンジル、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択され、

前記アルキル、フェニル、ベンジル若しくはシクロアルキル基は、非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$  アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換され、

$R^{12}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ベンジル、フェニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択され、

前記アルキル、フェニル、ベンジル若しくはシクロアルキル基は、非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$  アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換され、

$R^{13}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、ベンジル、フェニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択され、

前記アルキル、フェニル、ベンジル若しくはシクロアルキル基は、非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$  アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換され、

$R^{14}$  は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、ベンジル、フェニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択され、

前記アルキル、フェニル、ベンジル又はシクロアルキル基は、非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$  アルキル及びトリフルオロメチルから独立して選択された1~3個の置換基で置換

10

20

30

40

50

され、

$R^{15}$  は、水素若しくは  $C_{1-4}$  アルキルであり、又は  $R^{15}$  は、1 ~ 5 個の炭素鎖を介して V の炭素の 1 個に結合して環を形成し、

$R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  及び  $R^{21}$  は、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル - COR<sup>11</sup>、 $C_{1-6}$  アルキル - ヒドロキシ、- O -  $C_{1-3}$  アルキル、トリフルオロメチル及びハロから独立して選択され、

$R^{16}$  及び  $R^{18}$  は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル - COR<sup>11</sup>、 $C_{1-6}$  アルキル - ヒドロキシ、- O -  $C_{1-3}$  アルキル及びハロから独立して選択され、

前記アルキルは、非置換であるか、若しくはフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された 1 ~ 6 個の置換基で置換され、

又は、 $R^{16}$  及び  $R^{18}$  は一緒に -  $C_{1-4}$  アルキル -、-  $C_{0-2}$  アルキル - O -  $C_{1-3}$  アルキル - 若しくは -  $C_{1-3}$  アルキル - O -  $C_{0-2}$  アルキル - から成る架橋を形成し、

前記アルキルは、非置換であるか、若しくはオキシ（酸素が 2 重結合を介して前記架橋に結合している。）、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから独立して選択された 1 ~ 2 個の置換基で置換され、

$R^{22}$  は、水素、フェニル、非置換であるか、若しくは - COR<sup>11</sup>、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ及び - O -  $C_{1-3}$  アルキルから選択された 1 ~ 6 個の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、

又は、 $R^{22}$  及び  $R^{22}$  は一緒にリンカーであり、複素環を形成し、前記リンカーは、（リンカーの左側が  $R^{22}$  のアミド窒素に結合している。）- CH<sub>2</sub> (CR<sup>23</sup>R<sup>23</sup>)<sub>1-3</sub> -、- CH<sub>2</sub> - NR<sup>24</sup>、- nR<sup>12</sup> - CR<sup>23</sup>R<sup>23</sup> -、- CH<sub>2</sub>O -、- CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>SO -、- CH<sub>2</sub>S -、- CR<sup>23</sup>R<sup>23</sup> - から選択され、

$R^{23}$  は、水素、非置換であるか、若しくはフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された 1 ~ 6 個の置換基で置換された  $C_{1-3}$  アルキル、COR<sup>13</sup>、SO<sub>4</sub>R<sup>14</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、ヒドロキシ、ハロ、- NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、- COR<sup>11</sup>、- CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、- NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、- OCONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、- NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、- 複素環、- CN、- NR<sup>12</sup> - SO<sub>2</sub> - NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、- NR<sup>12</sup> - SO<sub>2</sub> - R<sup>14</sup>、- SO<sub>2</sub> - NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> から独立して選択されるか、又は

1 個の  $R^{23}$  は = O で、他方の  $R^{23}$  は存在せず、

$R^{24}$  は、水素、 $C_{1-3}$  アルキル（前記アルキルが、非置換であるか、若しくはフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された 1 ~ 6 個の置換基で置換されている。）、COR<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 及び SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>NR<sup>12</sup> から選択され、

n は 0、1 及び 2 から選択され、

波線は任意選択の結合を表す。）

及び薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーを対象とする。

#### 【0013】

本発明の他の実施形態は、 $R^{16}$  及び  $R^{18}$  が一緒に -  $C_{1-4}$  アルキル、-  $C_{0-2}$  アルキル - O -  $C_{1-3}$  アルキル - 若しくは -  $C_{1-3}$  アルキル - O -  $C_{0-2}$  アルキル - から成る架橋を形成し、前記アルキルが非置換であるか、若しくはオキシ（酸素が 2 重結合を介して前記架橋に結合している。）、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから独立して選択される式 I の化合物を含む。

#### 【0014】

本発明の他の実施形態は、式 I a の化合物、

#### 【0015】

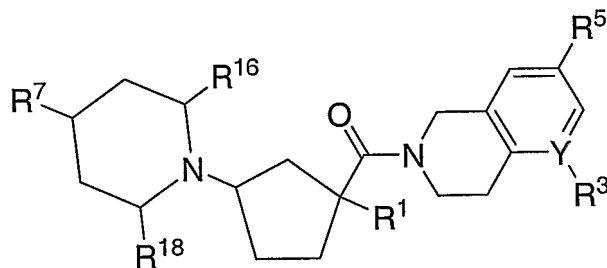
10

20

30

40

【化18】

**Ia**

10

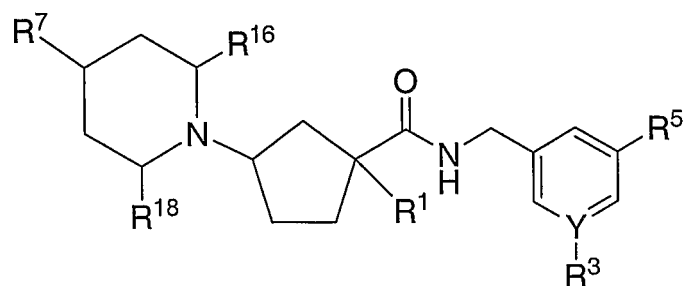
(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  及び Y は前記で定義された通りである。) 及び薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーを含む。

【0016】

本発明の他の実施形態は、式 Ib の化合物、

【0017】

【化19】

**Ib**

20

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  及び Y は前記で定義された通りである。)

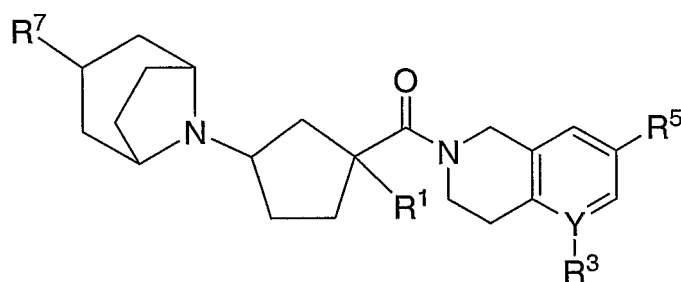
及び薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーを含む。

【0018】

本発明の他の実施形態は、式 Ic の化合物、

【0019】

【化20】

**Ic**

40

50

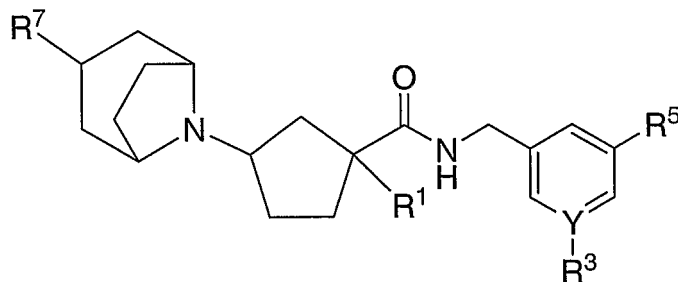
(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $Y$ は前記で定義された通りである。)及び薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーを含む。

【0020】

本発明の他の実施形態は、式Idの化合物、

【0021】

【化21】



10

Id

(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $Y$ は前記で定義された通りである。)及び薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーを含む。

【0022】

本発明の他の態様では、 $R^1$ は非置換であるか、又はヒドロキシル若しくは1~6個のフルオロで置換された $C_{1-6}$ アルキルである。

20

【0023】

本発明のさらに他の態様では、 $R^1$ は $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 及び $-CH_2CF_3$ から選択される。

【0024】

本発明の他の態様は、 $R^2$ は水素である。

【0025】

本発明の他の態様では、 $R^2$ は $-CH_2-CH_2-$ によって $R^{2'}$ に連結される。

【0026】

本発明のさらに他の態様では、 $Y$ が $N$ のとき、 $R^3$ は存在しない。

30

【0027】

本発明の他の態様では、 $Y$ が $N$ のとき、 $R^3$ は $O$ である( $N$ -オキシドを形成する。)

【0028】

本発明のさらに他の態様では、 $Y$ が $C$ のとき、 $R^3$ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル(前記アルキルは非置換であるか、若しくはフルオロ及びヒドロキシから独立して選択された1~6個の置換基で置換されている。)、 $-COR^{1'}$ 、 $-CONR^{1'}$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1'}$ 、複素環、 $-NR^{1'}$ 、 $-SO_2-NR^{1'}$ 、 $-NR^{1'}$ 、 $-SO_2-R^{1'}$ 、 $-SO_2-NR^{1'}$ 、 $-NR^{1'}$ 及び $-NR^{1'}$ から選択される。

【0029】

本発明の他の態様では、 $Y$ が $C$ のとき、 $R^3$ は水素、フルオロ又はトリフルオロメチルである。

40

【0030】

本発明の他の態様では、 $R^4$ は水素である。

【0031】

本発明の他の態様では、 $R^5$ は、1~6個のフルオロで置換された $C_{1-6}$ アルキル、1~6個のフルオロ、クロロ、プロモ及びフェニルで置換された $-O-C_{1-6}$ アルキルから選択される。

【0032】

本発明の他の態様では、 $R^5$ はトリフルオロメチルである。

50

## 【0033】

本発明の他の態様では、 $R^6$  は水素である。

## 【0034】

本発明の他の態様では、 $R^7$  は、フェニル、複素環、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-COR^{11}$  若しくは  $-CONH-V-COR^{11}$  であり、 $V$  は  $C_{1-6}$  アルキル若しくはフェニルであり、前記フェニル、複素環、 $C_{3-7}$  シクロアルキル及び  $C_{1-6}$  アルキルは非置換であるか、若しくはハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$ 、 $-CN$ 、複素環及び  $-CONR^{12}R^{12}$  から独立して選択された1~5個の置換基で置換されている。

## 【0035】

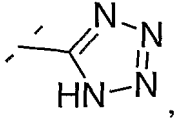
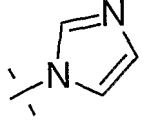
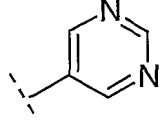
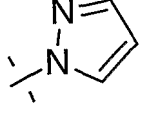
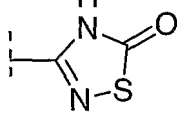
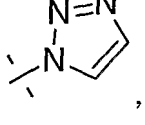
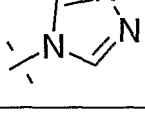
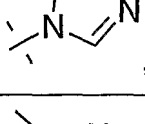
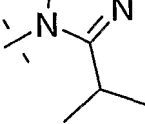
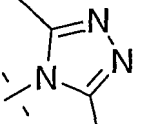
本発明のさらに他の態様では、 $X$  が  $O$  ではないとき、 $R^7$  は、フェニル、複素環、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-COR^{11}$  及び  $-CONH-V-COR^{11}$  であり、 $V$  は  $C_{1-6}$  アルキル若しくはフェニルから選択され、前記フェニル、複素環及び  $C_{1-6}$  アルキルは非置換であるか、若しくはハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-COR^{11}$  及び複素環から独立して選択された1~3個の置換基で置換されている。

## 【0036】

本発明のさらに他の態様では、 $X$  が  $C$  のとき、 $R^7$  は以下から選択される。

## 【0037】

【表 2】

(a)		(j)	
(b)	パラフルオロフェニル,	(k)	
(c)	3-カルボキシルフェニル,	(l)	
(d)	3-カルボキシル-4-フルオロフェニル,	(m)	
(e)	フェニル,	(n)	
(f)	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	(o)	
(g)	-CO <sub>2</sub> H	(p)	
(h)	-CONHCH <sub>3</sub>	(q)	
(i)	-ヒドロキシ	(r)	

10

20

30

40

## 【0038】

本発明の他の態様では、XがCのとき、R<sup>8</sup>は水素である。

## 【0039】

本発明の他の態様では、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は水素である。

## 【0040】

本発明の他の態様では、R<sup>16</sup>はメチル、フルオロ及びトリフルオロメチルから選択される。

## 【0041】

50

本発明の他の1態様では、 $R^{17}$  は水素である。

【0042】

本発明の他の態様では、 $R^{18}$  はメチル、フルオロ及びトリフルオロメチルから選択される。

【0043】

本発明の他の態様では、 $R^{16}$  及び  $R^{18}$  は  $-CH_2-CH_2-$  によって結合し、複素5員環を形成する。

【0044】

本発明の他の1態様では、 $R^{19}$  は水素である。

【0045】

本発明の他の1態様では、 $R^{20}$  は水素である。

【0046】

本発明の他の1態様では、 $R^{21}$  は水素である。

【0047】

本発明の他の1態様では、 $R^{22}$  は水素である。

【0048】

本発明の他の態様では、 $R^{22}$  及び  $R^2$  は一緒にリンカーであり  $-CH_2-CH_2-$  である。

【0049】

本発明のさらに他の態様では、 $n = 1$  である。

【0050】

ジアステレオマー及びエナンチオマーの独立した合成法又はクロマトグラフィーによるそれらの分離は、本明細書で開示した方法を適切に変更することによって当業界で知られているように実施することができる。絶対的な立体化学は、必要であれば、公知の絶対的配置の非対称中心を含有する試薬で誘導体化した結晶生成物又は結晶中間体のx線結晶学によって決定することができる。

【0051】

ジアステレオマー及びエナンチオマーの独立した合成法又はクロマトグラフィーによるそれらの分離は、本明細書で開示した方法を適切に変更することによって当業界で知られているように実施することができる。絶対的な立体化学は、必要であれば、公知の絶対的配置の非対称中心を含有する試薬で誘導体化された結晶生成物又は結晶中間体のx線結晶学によって決定することができる。

【0052】

当業者に認識されるように、本明細書中で使用したハロ又はハロゲンは、クロロ、フルオロ、プロモ及びヨードを含むものとする。

【0053】

本明細書中で用いられる「アルキル」は、2重結合若しくは3重結合を有さない直鎖、分枝鎖及び環状炭素構造を意味するものとする。 $C_{1-8}$  アルキルにおけるような  $C_{1-8}$  は、1、2、3、4、5、6、7若しくは8個の炭素を直鎖若しくは分枝鎖配置で有する基と特定するように定義され、したがって  $C_{1-8}$  アルキルには具体的にメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルが含まれる。より広義には、 $C_{a-b}$  アルキル (*a* 及び *b* は整数を表す。) は、*a* から *b* 個の炭素を直鎖若しくは分枝鎖配置で有する基と特定するように定義される。 $C_0$  アルキルのような  $C_0$  は、直接共有結合の存在を特定するように定義される。「シクロアルキル」はアルキルで、その一部若しくは全てが3個以上の原子の環を形成する。

【0054】

本明細書では、「複素環」という用語は、以下の群、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル (*carbonyl*)、シンノ

10

20

30

40

50

リニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル (indolaziny l)、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフタピリジニル (naphthpyridiny l)、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル (tetrazolopyridy l)、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニル及びそれらの N - オキシドを含むものとする。

【0055】

本明細書で使用した「薬剤として許容される」といういい方は、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、若しくはその他の問題若しくは合併症がなく、妥当な利点/リスク比に於いて、健全な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、物質、組成物及び/又は剤形を意味する。

【0056】

本明細書では、「薬剤として許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩若しくは塩基塩を生成することによって変更された誘導体を意味する。薬剤として許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩若しくは有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩若しくは有機塩などが含まれるが、これらだけに限定されない。薬剤として許容される塩としては、例えば、無毒の無機酸若しくは有機酸から形成された親化合物の従来の無毒の塩若しくは四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の無毒の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

【0057】

本発明の薬剤として許容される塩は、塩基性若しくは酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって調製することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸若しくは塩基の形態を、水若しくは有機溶媒、又はこれら2つの混合液に溶かした化学量論的な量の適切な塩基若しくは酸と反応させることによって調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール若しくはアセトニトリルなどの非水性媒体が使用される。適切な塩は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、17版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1985、p. 1418に見いだされる。

【0058】

本発明の例証は、実施例及び本明細書に開示された化合物の使用である。

【0059】

本発明内にある具体的な化合物には、実施例の表題化合物並びに薬剤として許容されるそれらの塩及びそれらの個々のジアステレオマーから成る群から選択された化合物が含ま

れる。

【0060】

主題化合物は、有効量の該化合物を投与することを含む、このような調節を必要とする患者のケモカイン受容体活性の調節方法において有用である。

【0061】

本発明は、ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての前述の化合物の使用を対象とする。特に、これらの化合物は、ケモカイン受容体、特にCCR-2のモジュレーターとして有用である。

【0062】

ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての本発明による化合物の有用性は、Van Riper他、J. Exp. Med.、177、851~856(1993)によって開示された、CCR-2結合の測定に容易に適合させることができるケモカイン結合の測定法などの当分野で公知の方法によって示すことができる。

【0063】

CCR-2結合測定法における受容体親和性は、単球、THP-1細胞を含めた様々な種類の細胞又は真核細胞における受容体クローンの異種発現後に内在性CCR-2受容体に対する<sup>125</sup>I-MCP-1の阻害を測定することによって、求められた。これらの細胞を、結合緩衝液(50mM HEPES、pH7. MgCl<sub>2</sub> 2、5mM、CaCl<sub>2</sub> 1mM及び0.50% BSA)に試験化合物若しくはDMSO及び<sup>125</sup>I-MCP-1とともに懸濁し、かつ試験化合物又はDMSO及び<sup>125</sup>I-MCP-1に添加して室温で1時間結合させた。次いで、該細胞をGF Bフィルター上に回収し、NaCl 500mMを含有する25mM HEPES緩衝液で洗浄し、細胞に結合した<sup>125</sup>I-MCP-1を定量した。

【0064】

化学走性測定法において、化学走性は、静脈の全血液若しくは白血球除去血液から単離し、フィコール-ハイバック遠心分離によって精製し、ノイラミニダーゼで処理したヒツジ赤血球でロゼット形成させたT細胞除去PBMCを用いて実施した。細胞を単離後、BSA 0.1mg/mlを含有するHBSSで洗浄し、 $1 \times 10^7$ 細胞/mlで懸濁した。細胞を暗所でCalcien-AM(Molecular Probes) 2µMを用いて37で30分間蛍光標識した。標識細胞を2回洗浄し、L-グルタミンを有するRPMI 1640にBSA 0.1mg/mlを含めたもの(フェノールレッドなし)に $5 \times 10^6$ 細胞/mlで懸濁した。同じ培地で10ng/mlに希釈したMCP-1(Peprotech)、又は培地のみを底部ウェル(27µl)に添加した。DMSO又は様々な濃度の試験化合物とともに15分間予備インキュベーションした後に、単球(15000細胞)をフィルター上面に添加した(30µl)。拡散による希釈を防止するために、等濃度の試験化合物又はDMSOを底部ウェルに添加した。37、5%CO<sub>2</sub>で60分間インキュベーション後、フィルターを取り出し、BSA 0.1mg/mlを含有するHBSSで上面を洗浄して、フィルター中に移動しなかった細胞を除去した。化学誘引物質の非存在下で自然遊走(ケモキネシス)を測定した。

【0065】

特に、以下の実施例の化合物は、前述の測定法においてCCR-2受容体に対する結合活性を有し、一般にIC<sub>50</sub>は約1µM未満である。このような結果は、ケモカイン受容体活性のモジュレーターとして使用される前記化合物の固有の活性を示している。

【0066】

哺乳動物のケモカイン受容体は、ヒトなどの哺乳動物における好酸球及び/又はリンパ球機能を妨害又は促進する標的となる。ケモカイン受容体機能を阻害又は促進する化合物は、治療目的で好酸球及び/又はリンパ球機能を変更するのに特に有用である。したがって、ケモカイン受容体機能を阻害又は促進する化合物は、多種多様な炎症性及び免疫調節障害及び疾患、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、結膜炎及び喘息を含めたアトピー性疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化などの自己免疫病の治療、

10

20

30

40

50

予防、改善若しくは危険性の軽減に有用である。

【0067】

例えば、哺乳動物のケモカイン受容体（例えば、ヒトケモカイン受容体）の1種又は複数の機能を阻害する本発明の化合物を投与して、炎症を阻害（すなわち、軽減又は防止）することができる。その結果、白血球遊出、化学走性、（例えば、酵素、ヒスタミンの）エキソサイトーシス、又は炎症性媒介物放出などの1種又は複数の炎症過程が阻害される。

【0068】

ヒトなどの霊長類に加えて、様々なその他の哺乳動物を本発明の方法に従って治療することができる。例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット若しくは他のウシ科、ヒツジ科、ウマ科、イヌ科、ネコ科、げっ歯類若しくはネズミ種を含めるがこれらだけに限定されない哺乳動物を治療することができる。しかし、この方法はまた、鳥類（例えば、ヒヨコ）などの他の種においても実施することができる。

10

【0069】

本発明の化合物を用いて、炎症及び感染に伴う疾患及び病気を治療することができる。ある実施形態においては、この疾患又は病気は、炎症反応を調節するためにリンパ球の作用を阻害又は促進すべきものである。

【0070】

ケモカイン受容体機能の阻害剤によって治療することができるヒト若しくはその他の種の疾患若しくは病気としては、喘息、特に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性間質性肺炎、好酸球性肺炎（例えば、レフレル症候群、慢性好酸球性肺炎）、遅延型過敏、間質性肺疾患（ILD）（例えば、突発性肺線維症、若しくは関節リウマチに付随するILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎若しくは皮膚筋炎）などの呼吸器アレルギー疾患；全身アナフィラキシー若しくは過敏性応答、（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対する。）薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；関節リウマチ、乾せん性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年発症糖尿病などの自己免疫疾患；糸球体腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病；同種移植片拒絶又は移植片対宿主病を含めた（例えば、移植における。）移植片拒絶；クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；脊椎関節症；強皮症；（T細胞媒介乾癬を含めた）乾癬及び皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹などの炎症性皮膚疾患；血管炎（例えば、壊死性血管炎、皮膚血管炎及び過敏性血管炎）；好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎；皮膚又は器官の白血球浸潤を伴う癌などを含めた炎症性又はアレルギー疾患及び病気があるが、これらだけに限定されない。再灌流傷害、アテローム性動脈硬化、ある種の血液悪性腫瘍、サイトカイン誘導毒性（例えば、敗血症ショック、内毒素ショック）、多発性筋炎、皮膚筋炎を含めるが、これらだけに限定されない、望ましくない炎症反応を阻害すべきその他の疾患又は病気を治療することができる。

20

30

【0071】

ケモカイン受容体機能のモジュレーターによって治療することができるヒト又はその他の種の疾患又は病気としては、AIDS若しくはその他のウイルス感染症などの免疫不全症患者、免疫抑制を起こす放射線療法、化学療法、自己免疫疾患治療若しくは薬物治療（例えば、コルチコステロイド療法）を受ける個体などにおける免疫抑制；受容体機能の先天性欠損若しくは他の原因による免疫抑制；及び線虫（回虫）、（べん虫症、ぎょう虫症、回虫症、鉤虫、糞線虫症、旋毛虫症、フィラリア症）、吸虫（*trematode*）（吸虫（*fluke*））（住血吸虫病、肝吸虫症）、糸虫（サナダムシ）（エキノコックス症、無鉤糸虫症、囊虫症）、内臓の虫（*visceral worm*）、臓器幼虫移行症（例えば、トキソカラ（*Toxocara*））、好酸球性胃腸炎（例えば、アニサキ（*Anisaki*）種、フォカネマ（*Phocanema*）種）、皮膚幼虫移行症（ブラジル鉤虫、イヌ鉤虫）などの蠕虫感染症を含めるが、これらだけに限定されない寄生虫症などの感染症などが含まれるが、これらだけに限定されない。さらに、前記炎症性、アレルギー

40

50

一性及び自己免疫疾患の治療はまた、ケモカイン受容体内部移行の誘導によって、若しくは間違った細胞遊走をもたらすような様式による化合物の送達によって、細胞上での受容体発現を消失させるのに十分な化合物の送達を企図する場合には、ケモカイン受容体機能の促進剤として考慮することができる。

【0072】

したがって、本発明の化合物は、多種多様な炎症性及び免疫調節性障害及び疾患、アレルギー疾患、アトピー性疾患、並びに自己免疫病の治療、予防、改善、制御及び危険性の軽減に有用である。特定の実施形態においては、本発明は、関節リウマチ若しくは乾癬性関節炎などの自己免疫疾患の治療、予防、改善、制御若しくは危険性の軽減のための主題化合物の使用を対象とする。

10

【0073】

他の態様においては、本発明は、CCR-2を含めたケモカイン受容体の推定特異的作用物質又は拮抗物質を評価するために使用することができる。したがって、本発明は、ケモカイン受容体の活性を変更する化合物の調製及びスクリーニング測定法の実施におけるこれらの化合物の使用を対象とする。例えば、本発明の化合物は、より強力な化合物の優れたスクリーニングツールである受容体突然変異体を単離するのに有用である。さらに、本発明の化合物は、例えば競合阻害によって、ケモカイン受容体へのその他の化合物の結合部位を確かめ、又は決定するのに有用である。本発明の化合物はまた、CCR-2を含めたケモカイン受容体の推定特異的モジュレーターの評価に有用である。当業界で知られているように、前記ケモカイン受容体の特異的作用物質及び拮抗物質の徹底した評価は、これらの受容体に対する結合親和性が高い非ペプチジル（代謝抵抗性）化合物が入手不能なために阻まれている。したがって、本発明の化合物は、これらの目的で販売される商品である。

20

【0074】

本発明はさらに、本発明の化合物と薬剤担体若しくは希釈剤とを組み合わせることを含む、ヒト及び動物においてケモカイン受容体活性を変更する医薬品を製造するための方法を対象とする。

【0075】

本発明はさらに、レトロウイルス、特に、ヘルペスウイルス若しくはヒト免疫不全症ウイルス（HIV）による感染の治療、予防、改善、制御若しくは危険性の軽減、並びにその結果として起きるAIDSなどの病的症状の治療及び発症遅延における本発明化合物の使用を対象とする。AIDSの治療、又はHIV感染症の予防若しくは治療は、限定はしないが、HIV感染症の多種多様な状態、すなわち、AIDS、ARC（エイズ関連症候群）、症候性と無症候性の両方、及びHIVへの実際的若しくは潜在的暴露の治療を含むと定義される。例えば、本発明の化合物は、例えば、輸血、器官移植、体液交換、かみ傷（bites）、偶発的針刺し、若しくは手術中の患者血液への暴露などによって過去にHIVに暴露された恐れがあるHIV感染症の治療に有用である。

30

【0076】

本発明の他の態様においては、ケモカイン受容体へのケモカインの結合を阻害するのに有効な量の化合物と標的細胞を接触させることを含む、標的細胞のCCR-2などのケモカイン受容体にケモカインが結合するのを阻害する方法に本発明化合物を使用することができる。

40

【0077】

前記方法において治療される対象は、ケモカイン受容体活性を変更することが望ましいオス又はメスの哺乳動物、たとえばヒトである。本明細書で使用した「調節」とは、拮抗作用、作用（agonism）、部分的拮抗作用、逆作用及び/又は部分的作用（partial agonism）を包含するものとする。本発明の好ましい態様においては、調節とは、ケモカイン受容体活性の拮抗作用を意味する。「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師又はその他の臨床医師によって求められている組織、系、動物若しくはヒトの生物学的応答若しくは医学的応答を惹起する主題化合物の量を意味する。

50

## 【 0 0 7 8 】

本明細書では、「組成物」という用語は、特定の量において特定の成分を含む生成物、並びに特定の量における特定の成分の組合せから、直接的又は間接的に生ずる任意の生成物を包含するものとする。「薬剤として許容される」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、処方その他の成分と適合し、かつその受容対象に無害でなければならないことを意味する。

## 【 0 0 7 9 】

化合物の「投与」及び又は化合物を「投与すること」という用語は、本発明の化合物を、治療を必要とする個体に提供することを意味するものと理解されるべきである。

## 【 0 0 8 0 】

本明細書において使用する「治療」という用語は、前記病気の治療と予防又は予防的治療との両方を意味する。

## 【 0 0 8 1 】

ケモカイン受容体活性を調節し、それによって喘息及びアレルギー疾患を含めた炎症性及び免疫調節性障害及び疾患、関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化などの自己免疫病、並びに前記病態を治療、予防、改善、制御若しくは危険性を軽減する併用療法は、本発明の化合物と、そのような有用性が知られているその他の化合物との組合せによって例示される。

## 【 0 0 8 2 】

例えば、炎症の治療、予防、改善、制御若しくは危険性の軽減においては、本化合物は、オピエート作用物質などの抗炎症剤若しくは鎮痛剤、5-リポキシゲナーゼの阻害剤などのリポキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤などのシクロオキシゲナーゼ阻害剤、インターロイキン-1阻害剤などのインターロイキン阻害剤、NMDA拮抗物質、一酸化窒素阻害剤若しくは一酸化窒素合成阻害剤、非ステロイド抗炎症剤、又はサイトカイン抑制抗炎症剤、例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、エンブレル、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラック、モルフィン、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド性鎮痛薬、スフェンタニル、スリダク、テニダップなどの化合物とともに併用して使用することができる。同様に、本化合物は、鎮痛剤、カフェイン、H<sub>2</sub>拮抗薬、シメチコン、水酸化アルミニウム若しくは水酸化マグネシウムなどの作用増強剤、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、オキシメタゾリン、ephinephrine、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン若しくはレボ-デソキシ-エフェドリンなどのうっ血除去薬、コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、又はデキストロメトロファンなどの鎮咳薬、利尿薬及び鎮静作用のある、若しくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬と共に投与することができる。

## 【 0 0 8 3 】

同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患又は病気の治療/予防/抑制又は改善に使用されるその他の薬物と併用することができる。このようなその他の薬剤は、本発明の化合物と同時に、または逐次的に、通常使用される経路および量で投与することができる。本発明の化合物を1種または複数のその他の薬剤と同時に使用することは、本発明の化合物に加えてこのようなその他の薬剤を含有する医薬組成物を使用することができる。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1種または複数のその他の活性成分もまた含有するものが含まれる。

## 【 0 0 8 4 】

別々に投与されるか、若しくは同じ薬剤組成物として投与される、本発明の化合物と組み合わせることができるその他の活性成分の例は、(a)米国特許第5510332号、国際公開第95/15973号、国際公開第96/01644号、国際公開第96/06108号、国際公開第96/20216号、国際公開第96/22966号、国際公開第96/31206号、国際公開第96/40781号、国際公開第97/03094号、国際公開第97/02289号、国際公開第98/42656号、国際公開第98/53

10

20

30

40

50

814号、国際公開第98/53817号、国際公開第98/53818号、国際公開第98/54207号及び国際公開第98/58902号に記載されたVLA-4拮抗物質；(b)ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン及びヒドロコルチゾンなどのステロイド；(c)シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン及びその他のFK-506型免疫抑制薬などの免疫抑制薬；(d)ブロムフェニラミン、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリベレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンピラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなどの抗ヒスタミン薬(H1-ヒスタミン拮抗物質)；(e)2-作用物質(テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール及びピルブテロール)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン拮抗物質(ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランルカスト、イラルカスト、ポビルカスト(pobilukast)、SKB-106203)、ロイコトリエン生合成阻害剤(ジロートン、BAY-1005)などの非ステロイド性抗喘息薬；(f)プロピオン酸誘導体(アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシック酸(bucloxic acid)、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン(fluprofen)、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン(mirprofen)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸及びチオキサプロフェン(tioxaprofen)、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク(fenclofenac)、フェンクロジック酸(fenclozic acid)、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナック、イソキセパック(isoxepac)、オクスピナク(oxpinac)、スリンダク、チオピナク(tiopinac)、トルメチン、ジドメタシン(zidometacin)及びゾメピラック)、フェナム酸誘導体(フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸及びトルフェナム酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体(ジフルニサル及びフルフェニザル(flufenisal)、オキシカム(イソキシカム(isoxicam)、ピロキシカム、スドキシカム(sudoxicam)及びテノキシカム)、サリシレート(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)及びピラゾロン(アパゾン、ベズピペリロン(bezpiperylon)、フェブラゾン、モフェブタゾン(mofebutazone)、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)などの非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)；(g)シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤；(h)ホスホジエステラーゼIV型(PDE-IV)阻害剤；(i)ケモカイン受容体、特にCCR-1、CCR-2、CCR-3、CXCR-3及びCCR-5のその他の拮抗物質；(j)HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びその他のスタチン類)、金属イオン封鎖剤(コレスチラミン及びコレスチポール)、コレステロール吸収阻害剤(エゼチマイブ)、ニコチン酸、フェノフィブリック酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラート及びベンザフィブラート)及びプロブコールなどのコレステロール降下剤；(k)インスリン、スルホニル尿素、ピグアナイド(メトホルミン)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース)及びグリタゾン(トログリタゾン及びピオグリタゾン)などの抗糖尿病薬；(l)インターフェロンベータ製剤(インターフェロンベータ-1、インターフェロンベータ-1)；(m)5-アミノサリチル酸及びそのプロドラッグなどのその他の化合物、アザチオプリン及び6-メルカプトプリンなどの代謝拮抗剤、細胞障害性癌化学療法剤が含まれるが、これらだけに限定されない。

#### 【0085】

第2の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は、変化させることができ、各成分の

有効量によって左右される。一般的に、それぞれの有効量を使用する。したがって、たとえば、本発明の化合物をNSAIDと一緒にするとき、NSAIDに対する本発明の化合物の重量比は一般的に約1000:1から約1:1000の範囲、若しくは約200:1から約1:200の範囲にする。本発明の化合物とその他の活性成分との組み合わせはまた一般的に、前述の範囲内であるが、それぞれの場合において、各活性成分の有効量を使用すべきである。

【0086】

このような組み合わせにおいて、本発明の化合物及びその他の活性成分は、別々に、又は併用して投与することができる。さらに、1つの成分の投与は、その他の薬剤投与の前、同時、又は後であることができる。

10

【0087】

本発明の化合物は、経口によって、非経口によって(たとえば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射若しくは注入、皮下注射又は移植)、吸入噴霧、経鼻、腔内、直腸内、舌下又は局所的投与経路によって投与ことができ、単独又は一緒に、通常の高毒性の薬剤として許容される担体、補助剤及びそれぞれの投与経路に適した賦形剤を含有する適切な投与単位製剤で処方することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加えて、本発明の化合物は、ヒトに使用すると有効である。

【0088】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は、投与単位形態で都合良く存在させることが可能で、製薬業界で周知の方法のいずれかによって調製することができる。いずれの方法にも、1種又は複数の補助的成分を構成する担体に活性成分を関連させる段階が含まれる。一般的に、該医薬組成物は、該活性成分を液体担体又は超微粒子固形担体又はその両方と均一かつ十分に関連させること、次に、必要であれば、所望する製剤に該生成物を成形することによって調製される。該医薬組成物には、活性目標化合物を疾患の過程若しくは状態に所望する効果をもたらすために十分な量で含める。本明細書では、「組成物」という用語は、特定の量で特定の成分を含む生成物、並びに特定の量で特定の成分の組み合わせから直接的、又は間接的に生ずる任意の生成物を包含するものとする。

20

【0089】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に最適な形態、例えば、錠剤、トローチ、舐剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳剤、硬質カプセル若しくは軟質カプセル、又はシロップ又はエリキシルであってよい。経口使用を企図した組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知の任意の方法に従って調製することができる。このような組成物は、製薬的に優れた味のよい製剤を提供するため、甘味剤、矯臭剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択された1種又は複数の薬剤を含有することが可能である。錠剤は、錠剤の製造に適切な薬剤として許容できる高毒性賦形剤と混合して有効成分を含有する。これらの医薬品添加物は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、若しくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸若しくはタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅らせ、それによってより長時間に亘って持続作用を提供するため、公知の技術によってコーティングされていてもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリル若しくはジステアリン酸グリセリルなどの徐放性物質を使用することができる。米国特許第4256108号、第4166452号及び第4265874号に記載された技術によってコーティングして、制御放出のために浸透圧治療錠剤を形成することができる。

30

40

【0090】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、

50

又は活性成分が、水若しくは油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして存在することもできる。

【0091】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した医薬品添加物と混合した活性物質を含有する。このような医薬品添加物は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり、分散剤若しくは湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸から生じた部分エステル及びヘキシトールとの縮合生成物、たとえば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸から生じた部分エステル及び無水ヘキシトールとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液はまた、1種若しくは複数の保存剤、例えば、エチル、若しくはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1種若しくは複数の着色剤、1種若しくは複数の矯臭剤、及びスクロース又はサッカリンなどの1種若しくは複数の甘味剤を含有してもよい。

10

【0092】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油、又は液体パラフィンなどの鉱油中に活性成分を懸濁することにより製剤化できる。該油性懸濁液は、増粘剤、たとえば、ビーズワックス、固形パラフィン若しくはセチルアルコールを含有することができる。前記もののような甘味剤及び矯臭剤は、味の良い経口調製物を提供するために添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存できる。

20

【0093】

水を添加することにより水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤若しくは湿潤剤、懸濁剤及び1種若しくは複数の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤若しくは湿潤剤および懸濁剤は、既に前記のものにより例示されている。他の賦形剤、例えば、甘味剤、矯臭剤及び着色剤もまた、存在させることができる。

【0094】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であり得る。該油相は、植物油、たとえば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱油、たとえば、液体パラフィン又はこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴム若しくはトラガカントゴム、天然リン脂質、例えば、ダイズ、レシチン、及び脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステル若しくは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。乳剤はまた、甘味剤及び矯臭剤を含有できる。

30

【0095】

シロップおよびエレキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースで製剤化することができる。このような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、矯臭剤及び着色剤を含有できる。

40

【0096】

該医薬組成物は、滅菌注射水溶液又は油脂性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、前記の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知の技術により製剤化できる。滅菌注射剤はまた、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤若しくは溶媒、例えば、1,3-ブタンジオールの溶液として、滅菌した注射可能な溶液若しくは懸濁液であってよい。使用することができる許容できる媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張性食塩水がある。さらに、滅菌不揮発性油は従来、溶媒又は懸濁溶媒として使用されている。このために、合成モノ若しくはジグリセリドを含めた任意の無菌不揮発製油を使用してよ

50

い。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な調製物での用途が見いだされる。

【0097】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与のために座薬の形態で投与できる。これらの組成物は、常温では固体であるが、直腸温度では液体で、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性医薬品添加物と前記薬物を混合することにより調製できる。このような物質は、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。

【0098】

局所使用のために、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などが使用される。(本明細書の目的のために、局所適用は洗口剤及び含そう剤を含むものとする。)

【0099】

本発明の医薬組成物及び方法はさらに、前述の病理状態の治療に通常適用される本明細書に記載したようなその他の治療的に活性のある化合物を含むことができる。

【0100】

ケモカイン受容体の変更を必要とする病気の治療、予防、改善、制御若しくは危険性の軽減においては、適切な投与濃度は、一般に、患者の体重1kg当たり1日当たり約0.01から500mgであり、これを単回又は複数回投与することができる。ある実施形態では、該投与濃度は、1日当たり約0.1から約250mg/kg、若しくは1日当たり約0.5から約100mg/kgである。適切な投与濃度は、約0.01から250mg/kg/日、約0.05から100mg/kg/日、若しくは約0.1から50mg/kg/日であってよい。この範囲内で、投与量は、0.05から0.5、0.5から5若しくは5から50mg/kg/日であってよい。経口投与の場合には、該組成物は、治療すべき患者に対する投与量を症状によって調節するために、活性成分の1.0から1000ミリグラム、若しくは0.2から500、若しくは3.0から200、特に活性成分の1、5、10、15、20、30、25、50、75、100、125、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及び1000ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供されることができる。該化合物は、1日当たり1回から4回、又は1日に1回若しくは2回の計画で投与してよい。

【0101】

しかし、個々のどの患者についても、使用した具体的な化合物の活性、代謝安定性及び化合物の作用の長さ、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与様式及び投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、特定の状態の重症度及び治療を受ける宿主を含めた様々な要素に応じて具体的に用量濃度及び投与頻度を変化させることができる。

【0102】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を以下のスキーム及び実施例に例示する。開始物質は、市販されているか、公知の手段によって製造されるか、又はここで示したように調製される。

【0103】

1, 1, 3 - 3置換シクロペンタン構造1~5を有する本発明の範囲内の化合物の調製の主要経路の1つをスキーム1Aに表す。この経路では、ケト酸1-1(スキーム2)をアミン1-2(スキーム3)に結合させる。これは、塩化オキサリルなどの試薬で最初に該酸を酸塩化物に変換すること、その後トリエチルアミンなどの塩基の存在下でアミン1-2と一緒にすることを含む様々な方法で実施することができる。たとえば、NaB(OAc)<sub>3</sub>H若しくはNaBH<sub>3</sub>CNを還元剤として使用したアミン1-4による1-3の還元的アミノ化によってケモカイン受容体モジュレーター1-5が得られる。化合物1~5は、スキーム1で説明した化学物質によって合成することができ、立体異性体混合物を表す(Elie<sup>1</sup>, E.E., Wilen, S.H., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York)。特に、化合物1-5はシス及びトランス異性体の混合物として得られることが多い。1-1が単一の立体異性体(1-1a)のとき、1-5の可

10

20

30

40

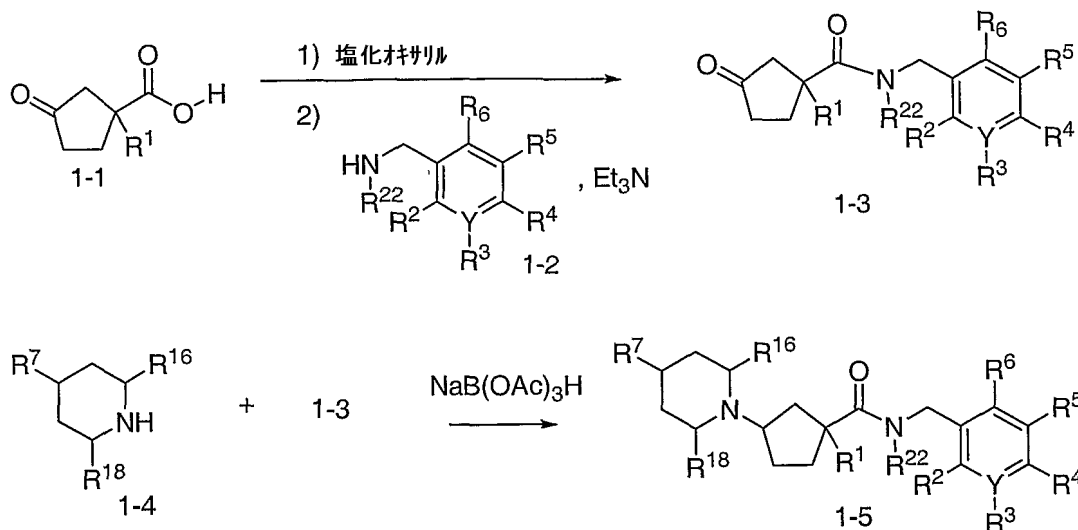
50

能性のある 2 異性体（シス及びトランス）のみが生じ得る。これらは調製 TLC、フラッシュクロマトグラフィー、MPLC 若しくはキラル固定相によるカラムを使用した HPLC を含めた様々な方法によって分離することができる。1-1 がラセミ体であるとき、1-5 の 4 種類の可能性のある異性体全てを得ることができる。これらはまた、キラル固定相のカラムを使用した HPLC 若しくは前記方法の組み合わせによって分離することができる。ラセミ体 1-1 の合成はスキーム 2 A に示し、キラル 1-1 a の合成はスキーム 2 B で説明する。

【0104】

【化22】

スキーム1A



10

20

【0105】

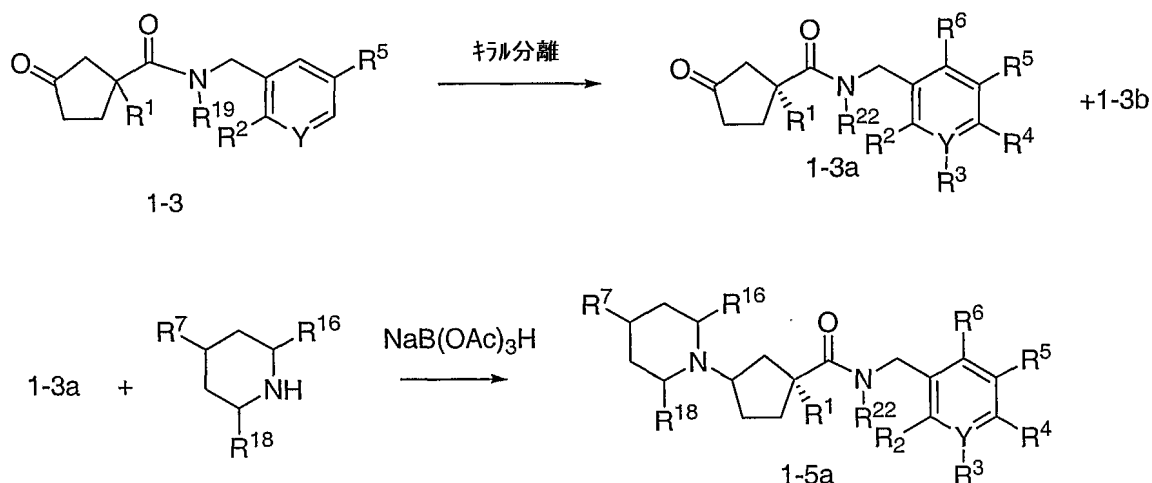
ケトアミド 1-3 はまた、スキーム 1 B で示したように還元的アミノ化段階の前に個々の立体異性体に分離することができる。アミン 1-2 及びアミン 1-4 がアキラルの場合、1-3 は個々のエナンチオマーに分離される（1-3 a 及び 1-3 b）。還元的アミノ化の後、ジアステレオマー（1-5 a 及び 1-5 b）の混合物が生じ、これはさらに分離することが可能である。

30

【0106】

## 【化 2 3】

## スキーム1B



10

## 【0107】

中間体 1-1 の調製に使用した主要経路の 1 つの概略をスキーム 2 A に示す。この経路では、公知の方法 (Stetter, H., Kuhlman, H., Liebigs Ann. Chim., 1979, 944) で合成することができる 3-オキソシクロペンタンカルボン酸 (2-1) は、標準的条件下でエステル化される。R<sup>18</sup> が tert-ブチル基を表すとき、そのエステル 1-6 は、硫酸の存在下で酸 2-1 と共に、適切なアルコール、この場合 tert-ブタノールを反応させることによって調製することができる。2-1 におけるオキソ基の保護は、いくつかの方法によって実施することができる (Greene, T., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)。特に適切なジメチルアセタール保護基は、酸触媒の存在下でジクロロメタン及びメチルアルコールなどの適切な溶媒に溶かして試薬としてオルトギ酸トリメチルを使用して導入することができる。あるいは、R<sup>18</sup> がメチル基の場合、酸 2-1 はオルトギ酸トリメチル及びパラ-トルエンスルホン酸などの酸触媒を使用して直接 2-3 に変換することができる。リチウムジイソプロピルアミドなどの適切な塩基の存在下での塩化アルキル、臭化アルキル若しくはヨウ化アルキルなどのアルキル化剤でエステル 2-3 をアルキル化することによって、中間体 2-4 が生じる。2-4 に存在するエステル保護基は、エステルの性質に応じていくつかの方法で除去することができる。メチルエステル (R<sup>18</sup> = メチル) は、周囲温度若しくは高温で、酸若しくは塩基の存在下で加水分解することができ、一方 tert-ブチルエステル (R<sup>18</sup> = tert-ブチル) は酸性条件下で容易に切断することができる。これらの条件下で、ジメチルアセタールは同時に脱保護され 1-1 が生じる。

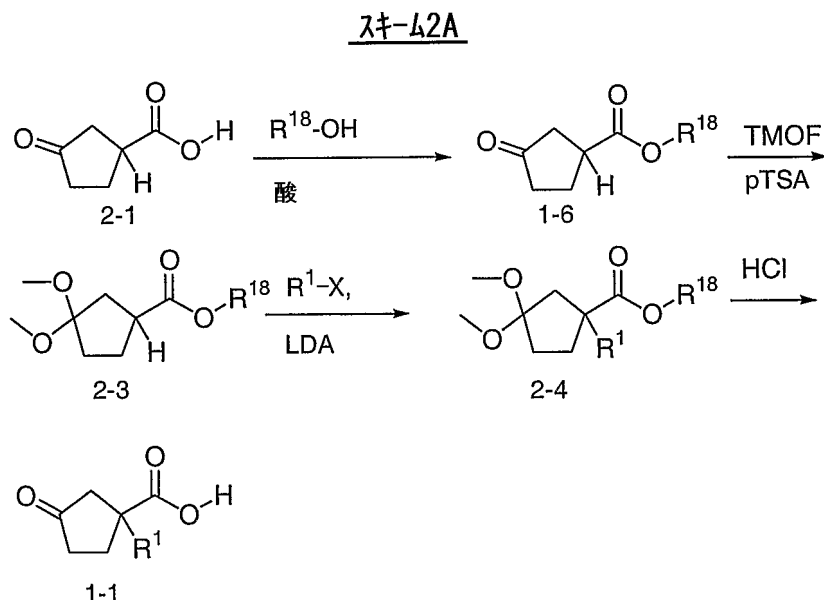
20

30

40

## 【0108】

## 【化 2 4】



10

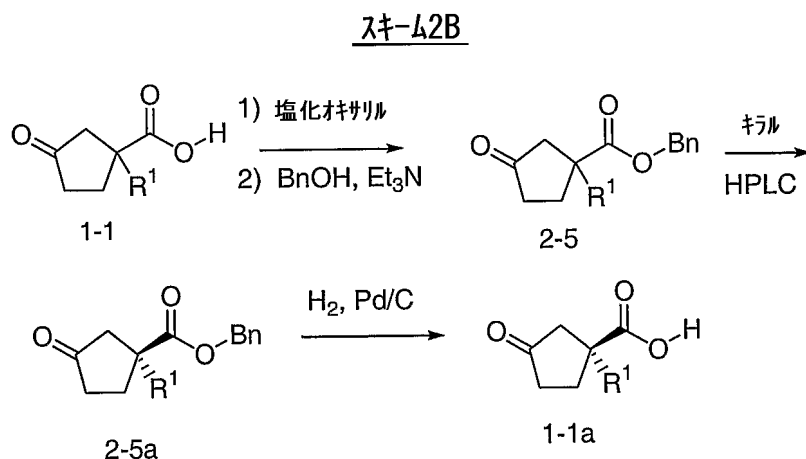
## 【0109】

中間体 1 - 1 は、スキーム 2 B に示した経路を含む様々な方法で単一の立体異性体 ( 1 - 1 a ) として調製することができる。スキーム 2 B では、ラセミ体 1 - 1 は、ベンジルエステルに変換することができる。このエステル化を実施するには多くの方法があり、その 1 つはたとえば、塩化オキサリルで対応する酸塩化物に変換し、その後トリエチルアミンなどの塩基の存在下においてベンジルアルコールで処理することを含む順番による。次に、ラセミ化ベンジルエステル 2 - 5 をキラル調製用 H P L C によって分離して単一の立体異性体として 2 - 5 a を得ることができる。キラルケト酸 1 - 1 a を得るためのベンジル基の除去は、いくつかの方法で実施することができる。便利な 1 方法は、P b / C などの触媒の存在下で水素添加することによる。

20

## 【0110】

## 【化 2 5】



30

40

## 【0111】

アミン 1 - 2 は、市販されているか、若しくは文献の手順に従って、若しくはスキーム 3 A 及び 3 B に示したように調製する。5 - アザ - テトラヒドロイソキノリン断片は、M a r C o u x、J - F 他 ( J . C h e m . L e t t .、2000、2 ( 1 5 )、2339 ~ 2341 ) の文献の方法によって調製することができる。あるいは、スキーム 3 A に概略を示したように調製することができる。化合物 3 - 1 は通常市販の材料から得られ、臭素化 ( B r <sub>2</sub>、A c O H ) されて 3 - 2 を生じる。金属ハロゲン交換 ( N a H、t - ブチ

50

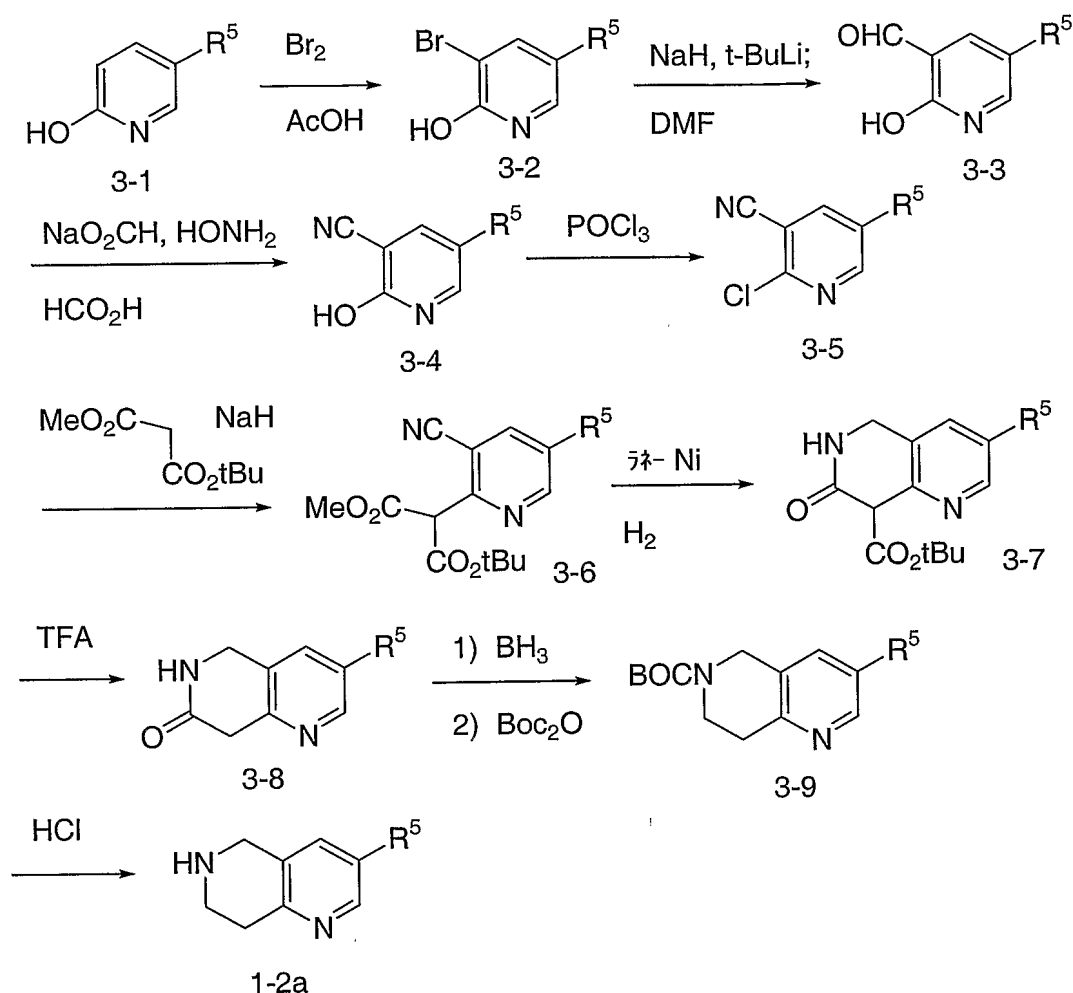
ルリチウム)後、DMFで処理して、アルデヒド3-3を得る。アルデヒド基のニトリルへの変換は、ギ酸ナトリウム、ヒドロキシルアミン塩酸塩及びギ酸で実施することができる。得られたニトリル3-4は、オキシ塩化リンで処理して、2-クロロピリジン3-5を得ることができる。クロロ基の置換は、ジアルキルマロネートのナトリウム塩で実施することができる。3-6のニトリル基の水素及びラネーNi触媒による還元は、環化が伴い、化合物3-7がもたらされる。脱カルボキシル化は、エステルに応じて様々な方法で実施することができる。スキーム3Aで表されるような場合、t-ブチルエステルはTFAで脱カルボキシル化して、3-8を生じる。還元(BH<sub>3</sub>)、次いで得られたアミンのBoc<sub>2</sub>Oを使用した保護によって3-9が生じ、これは都合良く精製することができる。1-2aを得るためのBoc保護基の除去は、ジオキサン若しくはその他のある溶媒に溶かした無水HClによる処理を含めた様々な方法で実施することができる。

10

【0112】

【化26】

## スキーム3A



20

30

40

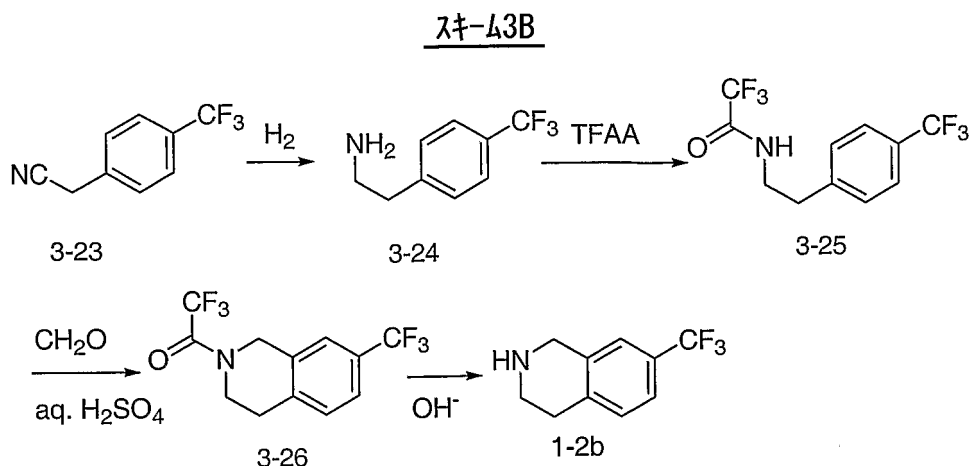
【0113】

簡単なテトラヒドロイソキノリン(1-2b)をスキーム3Bに示す。これによれば、市販の4-トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル(3-23)をRa-Niの存在下での水素添加を使用して対応するアミン(3-24)に変換し、次に無水トリフルオロ酢酸を使用してアミンを保護する。得られたアミド(3-25)を硫酸の存在下でホルムアルデヒドで処理して、環状化合物(3-26)を生じ、さらにテトラヒドロイソキノリン(1-2b)に変換する。

50

【 0 1 1 4 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 1 5 】

文献の方法によって合成したアミン 1 - 4。反応を促進するため、若しくは所望しない反応生成物を回避するために、前記反応スキームを実施する順番を変更できる場合もある。以下の実施例は、開示した発明の範囲をさらに例示するためだけに提供されたものであり、制限するものではない。

20

【 0 1 1 6 】

溶液の濃縮は、一般的にロータリーエバポレーターを使用して減圧下で実施した。フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲルで実施した(230~400メッシュ)。MPLCとは、中圧液体クロマトグラフィーのことで、特に記載がなければシリカゲル固定相で実施された。NMRスペクトルは、特に記載がなければCDCl<sub>3</sub>溶液中で得られた。カップリング定数(J)は、ヘルツ(Hz)である。略語：ジエチルエーテル(エーテル)、トリエチルアミン(TEA)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)飽和水溶液(sat'd)、室温(rt)、時間(h)、分(min)。

【 0 1 1 7 】

以下は、以下の実施例で使用した化合物、若しくは以下の実施例で使用した化合物のために置換することができる市販されていない化合物の代表的な調製方法である。

30

【 0 1 1 8 】

反応を容易にするため、若しくは所望しない反応生成物を回避するために、前述の反応スキームを実施する順番を変更できる場合もある。以下の実施例は、開示した本発明の範囲をさらに例示するためだけに提供されたものであり、制限するものではない。

【 0 1 1 9 】

溶液の濃縮は、一般的にロータリーエバポレーターを使用して減圧下で実施した。フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲルで実施した(230~400メッシュ)。NMRスペクトルは、特に記載がなければCDCl<sub>3</sub>溶液中で得られた。カップリング定数(J)は、ヘルツ(Hz)である。略語：ジエチルエーテル(エーテル)、トリエチルアミン(TEA)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)飽和水溶液(sat'd)、室温(rt)、時間(h)、分(min)。

40

【 0 1 2 0 】

反応を容易にするため、若しくは所望しない反応生成物を回避するために、前述の反応スキームを実施する順番を変更できる場合もある。

【 0 1 2 1 】

以下は、以下の実施例で使用した化合物、若しくは以下の実施例で使用した化合物のために置換することができる市販されていない化合物の代表的な調製方法である。

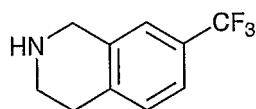
【 0 1 2 2 】

( 中間体 1 )

50

【 0 1 2 3 】

【 化 2 8 】



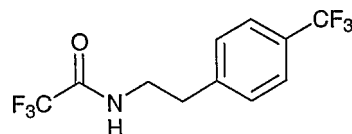
【 0 1 2 4 】

段階 A

【 0 1 2 5 】

【 化 2 9 】

10



【 0 1 2 6 】

エタノール ( 1 0 0 m L ) 及び水酸化アンモニウム ( 2 9 . 3 % 水溶液を 2 0 m L ) の混合物に溶かした 4 - トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル ( 1 0 g 、 4 9 m m o l ) の溶液をラネーニッケル ( 1 g ) で 1 6 時間水素添加した。セライトによる濾過によって触媒を除去し、濾液を乾燥するまで留去した。正味の残渣を 0 に冷却した無水トリフルオロ酢酸 ( 2 5 m L 、 1 8 0 m m o l ) に液滴によって添加し、得られた混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。該反応混合物を氷 ( 2 5 0 m L ) に注ぎ、得られた混合物を 3 0 分攪拌して、その後沈殿物を濾過によって除去し、空気乾燥して、白色固形物の生成物を得た ( 1 3 . 4 g 、 9 0 % ) 。

20

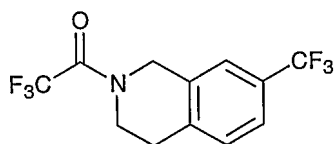
【 0 1 2 7 】

段階 B

【 0 1 2 8 】

【 化 3 0 】

30



【 0 1 2 9 】

段階 A の生成物 ( 1 3 . 4 g 、 4 4 . 0 m m o l ) 及びパラホルムアルデヒド ( 2 g 、 5 0 m m o l ) の混合物に、1 回で濃硫酸 ( 9 0 m L ) 及び氷酢酸 ( 6 0 m L ) の混合物を添加し、得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。該反応混合物を氷及び水の混合物 ( 1 L ) に注ぎ、酢酸エチル ( 3 x 1 5 0 m L ) で抽出した。一緒にした酢酸エチル層を水 ( 3 x 5 0 0 m L ) 、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 2 0 0 m L ) 及び飽和 N a C l ( 1 0 0 m L ) で洗浄して、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で留去した。該残渣をシリカのカラムクロマトグラフィーで 1 0 % E t <sub>2</sub> O のヘキサン溶液で溶出して精製し、生成物を得た ( 8 . 2 9 g 、 6 0 % ) 。

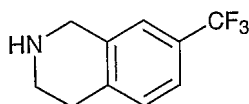
40

【 0 1 3 0 】

段階 C

【 0 1 3 1 】

## 【化 3 1】



## 【0 1 3 2】

エタノール (200 mL) に溶かした段階 B で形成したトリフルオロアセトアミド (8.29 g、26.0 mmol) の溶液に、水 (50 mL) に溶かした炭酸カリウム (20 g、150 mmol) の溶液を添加し、得られた混合物を還流しながら 1 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターによってエタノールを除去し、残渣に水 (150 mL) を添加した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) で抽出して、一緒にした CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を飽和 NaCl (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空下で留去して、生成物 (5.2 g、91%) を得た。<sup>1</sup>H NMR 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) = 1.81 (1H、br s)、2.84 (2H、d、J = 6.0 Hz)、3.15 (2H、t、J = 6.0 Hz)、4.05 (2H、s)、7.19 (1H、d、J = 8.0 Hz)、7.27 (1H、s)、7.37 (1H、d、J = 8.0 Hz)。

10

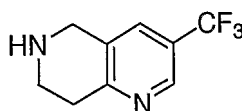
## 【0 1 3 3】

(中間体 2)

## 【0 1 3 4】

## 【化 3 2】

20

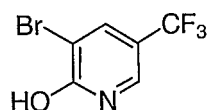


## 【0 1 3 5】

段階 A

## 【0 1 3 6】

## 【化 3 3】



30

## 【0 1 3 7】

氷酢酸 (200 mL) に溶かした 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジノール (51.0 g、307 mmol) 及び酢酸ナトリウム (26.2 g、319 mmol) の溶液に、臭素 (16.7 mL、325 mmol) を添加し、得られた混合物を 80 で 2.5 時間加熱した。該反応物を室温まで冷却し、次に減圧下で留去した。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で中和し、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。該有機層を一緒にして、MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過して、真空中で濃縮して、粗生成物 74.45 g (98.7%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.04 (d、J = 2.6 Hz、1H)、7.89 (m、1H)。

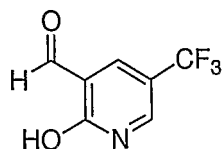
40

## 【0 1 3 8】

段階 B

## 【0 1 3 9】

## 【化34】



## 【0140】

窒素下で、段階Aで説明した置換ピリジン(48.8g、202mmol)を少量ずつ、無水THF(500mL)に溶かしたNaH(8.9g、220mmol)の懸濁液に添加した。中間体を添加完了後、該反応混合物を-78℃まで冷却して、tert-ブチルリチウム(260mL、444mmol)をシリンジで滴下して処理した。5分間攪拌した後、DMF(50mL、707mmol)をゆっくり添加して、温度は-50℃未満に維持した。次に、得られた混合物を10時間攪拌して、室温まで温めた。該混合物を2N HClで反応停止して、次に酢酸エチル(1000mL)で希釈した。有機層を分離して、食塩水で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、真空中で留去した。所望する生成物を酢酸エチル及びヘキサンで沈殿させ、濾過して淡褐色の固形物(28.55g、73.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD) 10.13(s、1H)、8.21(s、2H)。

10

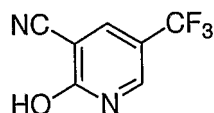
## 【0141】

段階C

20

## 【0142】

## 【化35】



## 【0143】

段階Bの中間体(18g、95mmol)、ギ酸ナトリウム(7.1g、105mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(7.3g、110mmol)及びギ酸(150mL)の混合物を室温で2時間攪拌して、次に一晚還流した。反応混合物を冷却して室温で7日間放置した。該反応物を水に注ぎ、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした有機層を水(2x)、飽和NaHCO<sub>3</sub>及び食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、濾過して真空中で濃縮し、所望する生成物を褐色粉末として得た(17.84g、89.8%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD) 8.37(d、J=2.7Hz、1H)、8.19(q、J=0.7Hz、0.3??/Hz、1H)。

30

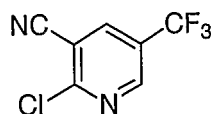
## 【0144】

段階D

## 【0145】

## 【化36】

40



## 【0146】

オキシ塩化リン(13.4mL、144mmol)及びキノリン(8.7mL、73.4mmol)の混合物に、段階C(24.6g、131mmol)の生成物を添加し、得られた混合物を3時間還流した。該反応物を100℃まで冷却して、水(70mL)をゆっくり添加した。該混合物をさらに室温まで冷却して、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で注意深く中和した。水層は酢酸エチル(3x)で抽出して、有機相と一緒にし、MgSO<sub>4</sub>で乾燥

50

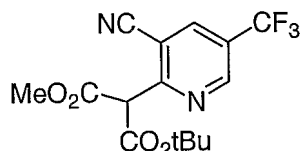
して、濾過して真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望する化合物 (23.5 g、87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.88 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.26 (d、J = 2.5 Hz、1H)。

【0147】

段階 E

【0148】

【化37】



10

【0149】

THF (100 mL) に溶かした NaH (7.8 g、200 mmol) の懸濁液に、無水 THF (100 mL) に溶かした tert-ブチルメチルマロネート (20 mL、120 mmol) の溶液をシリンジで窒素下において滴下した。該反応混合物を 0.5 時間攪拌して、THF (200 mL) に溶かした、段階 D で調製した中間体 (20.1 g、97.6 mmol) の溶液をシリンジによってゆっくり添加した。該反応物を室温で一晩攪拌して、次に NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液で反応停止した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (3x) で抽出した。一緒にした有機層を水 (3x) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過して真空中で留去した。フラッシュクロマトグラフィーによって所望する純粋な生成物 31.76 g (94.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.03 (d、J = 1.5 Hz、1H)、8.25 (d、J = 2.0 Hz、1H)、5.25 (s、1H)、3.86 (s、3H)、1.52 (s、9H)。

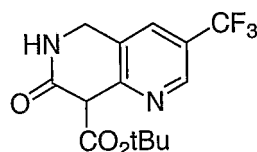
20

【0150】

段階 F

【0151】

【化38】



30

【0152】

エタノール (130 mL) に溶かした ラネー Ni (1 g) 及び段階 E の生成物 (18.2 g、52.9 mmol) の懸濁液を Parr Apparatus に入れ、40 psi (2.72 気圧) で一晩水素添加した。該懸濁液をセライトで濾過して、濾液を真空中で留去して、粗生成物 16.35 g (97.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.83 (s、1H)、7.89 (s、1H)、7.82 (s、1H)、4.83 (d、J = 16 Hz、1H)、4.72 (s、1H)、4.49 (d、J = 16 Hz、1H)、1.45 (s、9H)。

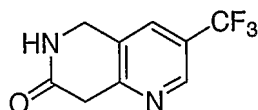
40

【0153】

段階 G

【0154】

## 【化39】



## 【0155】

DCM (60 mL) に溶かした段階 F (16 g、51 mmol) の生成物の混合物に、TFA (30 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 0.5 h 攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮して、残渣を DCM に溶解した。該混合物にゆっくり飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して中和し、有機相を除去した。水層を DCM (4 x) で抽出して、次に全有機層を一緒にして、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過して、真空中で留去して、所望する生成物 10.42 g (95.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.81 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.30 (s、1H)、4.63 (s、2H)、3.90 (s、2H)。

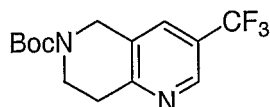
10

## 【0156】

段階 H

## 【0157】

## 【化40】



20

## 【0158】

THF (50 mL) に溶かした段階 G の生成物 (18.0 g、83.3 mmol) の溶液に、THF に溶かした 1.0 M ボラン (417 mL、420 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。該溶液を減圧下で留去して、次に残渣を 1% HCl / MeOH 溶液で処理して、得られた混合物を 50 °C で一晩加熱してボラン鎖体を分解した。酸性メタノールによる処理を 2 回繰り返して、ボラン鎖体が除去されたことを確認した。次に、この反応の粗生成物をすぐに次反応に使用した。

30

## 【0159】

直前に説明した粗生成物 (83.3 mmol、100% 変換と推定) 及び DIEA (43 mL、250 mmol) の DCM 溶液をジ-tert-ブチルジカルボネート (36.4 g、167 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。該溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄した。水層を一緒にして、DCM (2 x) で逆洗した。次に、一緒にした有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過して、乾燥するまで留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー及び MPLC で精製し、黄色固形物を得た (11.89 g、最後の 2 段階で 47.2%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.69 (s、1H)、7.66 (s、1H)、4.67 (s、2H)、3.79 (t、J = 6.0 Hz、2H)、3.08 (t、J = 5.5 Hz、2H)、1.51 (s、9H)。

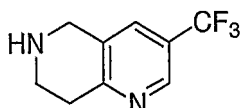
40

## 【0160】

段階 I

## 【0161】

## 【化41】



## 【0162】

50

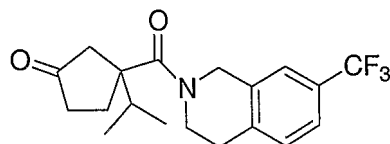
段階 H で説明した生成物 ( 11.89 g ) をジオキサソランに溶かした 4 M HCl 溶液で処理した。該溶液を室温で 2 時間攪拌して、次に真空中で留去して、中間体 2 ( 10.85 g、99% ) を黄色粉末として得た。C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [ M<sup>+</sup>H<sup>+</sup> ] についての LC-MS、計算値 202.07、実測値 203.0。

【 0163 】

( 中間体 3 )

【 0164 】

【 化 4 2 】



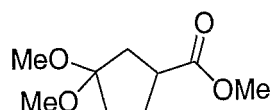
10

【 0165 】

段階 A

【 0166 】

【 化 4 3 】



20

【 0167 】

メタノールに溶かしたメチル - 3 - オキシシクロペンタン - カルボキシレート ( 20 g、160 mmol ) 及びオルトギ酸トリメチル ( 85 mL、780 mmol ) の溶液を触媒量の p - トルエンスルホン酸 ( 3.00 g、15.6 mmol ) で処理して、得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。該溶媒を減圧下で留去して、次に残渣をエーテル ( 600 mL ) に溶解した。該溶液を飽和重炭酸ナトリウム ( 2 x 200 mL )、水 ( 150 mL )、食塩水 ( 200 mL ) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、前記のように溶媒を留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : 25% エーテル / ペンタン ) によって精製することによって所望する生成物 21.52 g ( 73% ) を透明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 3.68 ( s、3 H )、3.21 ( d、J = 9.9 Hz、6 H )、2.89 ( p、J = 8.5 Hz、1 H )、2.14 ~ 2.05 ( m、2 H )、2.02 ~ 1.80 ( m、4 H )。

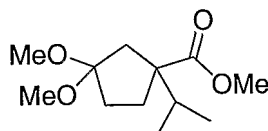
30

【 0168 】

段階 B

【 0169 】

【 化 4 4 】



40

【 0170 】

炎で乾燥させた 500 mL の丸底フラスコに、乾燥 THF 150 mL を入れ、次に窒素中に設置して、アセトン / ドライアイス浴を使用して - 78 °C まで冷却した。ジイソプロピルアミン ( 19.2 mL、137 mmol ) を冷却した溶媒にシリンジによって添加して、次にヘキサソランに溶かした 2.5 M n - ブチルリチウム ( 55 mL、140 mmol ) をゆっくり添加した。5 分間攪拌した後、THF 50 mL に溶かした、中間体 3 段階 A で説明したメチルケタール ( 21.53 g、114.4 mmol ) をシリンジによって滴下し、得られた混合物を - 78 °C で 2 時間攪拌した。次に、2 - ヨードプロパン ( 34.0

50

3 mL、343 mmol) をシリンジによって滴下し、得られた混合物を一晩攪拌して、ゆっくり室温まで温めた。該反応を10%クエン酸溶液で反応停止し、有機層を分離した。水層はエーテル(3 x 150 mL)で抽出して、全有機層を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して減圧下で留去した。粗生成物をフラスコカラムで20%エーテル/ペンタンの溶出液を使用して精製して、所望する生成物16.74 g(64%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.69(s、3H)、3.18(d、J = 20.5 Hz、6H)、2.57(d、J = 13.9 Hz、1H)、2.29~2.20(m、1H)、1.90(p、J = 6.8 Hz、1H)、1.88~1.80(m、2H)、1.69~1.61(m、2H)、0.89(dd、J = 11.9 Hz、6.8 Hz、6H)。

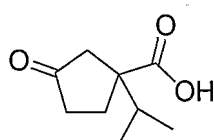
10

【0171】

段階C

【0172】

【化45】



【0173】

エタノール(30 mL)に溶かした該エステル(中間体3段階Bで説明、16.7 g、72.7 mmol)の溶液を5M NaOH(55 mL)で処理して、得られた混合物を3日間還流しながら加熱した。次に、該混合物を室温まで冷却して、濃塩酸で酸性化した。該有機溶媒を減圧下で留去して、次に水層をDCM(5 x 100 mL)で抽出した。該有機抽出物を一緒にして、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して、真空中で留去して、粗3-オキシシクロペンタンカルボン酸(11.07 g、90%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.70(d、J = 18.1 Hz、1H)、2.44~2.39(m、1H)、2.30~2.15(m、2H)、2.14(dd、J = 18.1、1.0 Hz、1H)、2.06(p、J = 6.9 Hz、1H)、1.98(m、1H)、0.98(dd、J = 11.4、6.9 Hz、6H)。

20

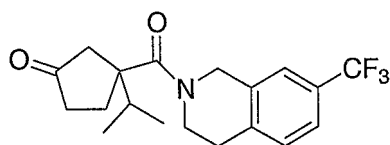
30

【0174】

段階D

【0175】

【化46】



【0176】

手順A

DCM(50 mL)に溶かした酸(中間体3段階Cで説明、2.00 g、11.8 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(1.54 mL、17.6 mmol)、次いでDMFを2滴添加した。該溶液を室温で80分間攪拌し、次に減圧下で留去した。該残渣をDCM(2 mL)に溶解し、DCM(40 mL)に溶かした中間体1(2.36 g、11.8 mmol)及びトリエチルアミン(2.13 mL、15.3 mmol)の調製溶液にシリンジによって添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、次いで水(25 mL)で反応停止した。有機層を分離し、1N HCl、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過して、留去した。粗生成物をMPLCによって60%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液を使用して精製して、中間体3(3.18 g、

40

50

77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.39 (s、1H)、7.29 (d、J = 7.7 Hz、1H)、4.81 (m、2H)、3.93 (m、1H)、3.82 (m、1H)、2.94 (m、3H)、2.54 (m、1H)、2.43 (d、J = 8.5 Hz、1H)、2.32 (m、2H)、2.26 (p、J = 6.6 Hz、1H)、2.16 (m、1H)、0.93 (dd、J = 19.7 Hz、6.8 Hz、6H)。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>のLC-MS、計算値353.16、実測値[M + H<sup>+</sup>]354.25。

【0177】

手順B

ジクロロメタン(20 mL)に溶かした中間体3段階C(1.0 g、5.9 mmol)、中間体1(1.18 g、5.88 mmol)、DMAP(71 mg、0.59 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.02 mL、5.88 mmol)の混合物を1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC、2.25 g、11.7 mmol)で処理して、室温で一晩攪拌した。該反応混合物をジクロロメタン(30 mL)で希釈して、水(2×20 mL)、食塩水(1×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を留去した。純粋な化合物がMPLC精製(60%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって得られた、1.08 g(52%)。C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>のLC-MS、計算値353.16、実測値[M + H<sup>+</sup>]354.25。

10

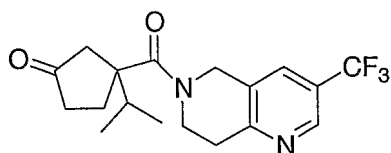
【0178】

(中間体4)

【0179】

【化47】

20



【0180】

DCM(50 mL)に溶かした酸(中間体3段階Cで説明、540 mg、3.20 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.834 mL、9.60 mmol)、次いでDMFを2滴添加した。該溶液を室温で80分間攪拌し、次に減圧下で留去した。該残渣をDCM(2 mL)に溶解し、DCM(20 mL)に溶かした中間体2(880 mg、3.20 mmol)及びトリエチルアミン(0.820 mL、6.50 mmol)の調製溶液にシリンジによって添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、次いで水(25 mL)で反応停止した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、留去した。粗生成物をMPLCによって0~70%酢酸エチル/ヘキサンの段階勾配溶出液を使用して精製して、中間体2(720 mg、64%)を得た。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>について計算したESI-MS、354.16、実測値355(M + H)

30

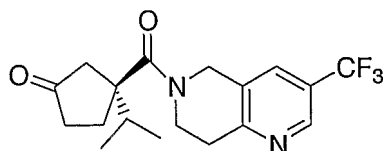
40

【0181】

(中間体5)

【0182】

## 【化 4 8】



中間体 4 の個々のエナンチオマーへの分離は、調製用 Chiral Pak AD カラムを装備した HPLC を使用してキラル分離によって実施した。分離は、100 mg / 操作を注入して、溶出液 25% イソプロパノール及び 75% ヘプタンを使用して流速 9 mL /

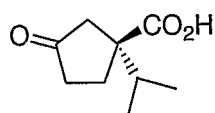
10

【0183】

( 中間体 6 )

【0184】

【化 4 9】



20

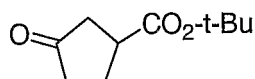
【0185】

手順 A

段階 A

【0186】

【化 5 0】



30

【0187】

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (濃、15.3 g、8.30 mL、156 mmol) を、DCM (650 mL) に溶かした MgSO<sub>4</sub> (75 g、620 mmol) の懸濁液に激しく攪拌しながら滴下した。該混合物を 0.5 時間攪拌して、次に公知のシクロペンタノン - 3 - カルボキシレート (20.0 g、156 mmol)、次に t - ブタノール (58 g、780 mmol) を添加した。反応容器はしっかり密封し、該混合物を一晩室温で攪拌した。翌朝、さらに t - ブタノール 30 mL を添加した。再度反応容器はしっかり密封し、該反応混合物を週末攪拌した。次に、該反応混合物をセライトで濾過した。濾液を 2 N NaOH で洗浄した。水層を DCM で逆洗浄した。有機層を一緒にして、水次いで食塩水で洗浄して、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濾過して、濃縮して、tert - ブチル 3 - オキシシクロペンタノンカルボキシレート 19.9 g (69%) を得た。該反応の進行は、TLC で 50% 酢酸エチル / ヘキサンを使用してモニターし、アニスアルデヒド染色で染色した (SM 及び生成物は紫色に染色する。)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 3.02 (p、J = 7.8 Hz、1H)、2.05 ~ 2.50 (m、6H)、1.45 (s、9H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 217.00、173.47、80.99、41.88、41.14、27.94、26.57。

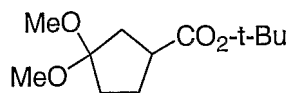
40

【0188】

段階 B

【0189】

## 【化51】



## 【0190】

DCM/メタノール1:1(150mL)に溶かしたtert-ブチル3-オキシシクロペンタンカルボキシレート(19.8g、107mmol)にオルソギ酸トリメチル(46.8mL、428mmol)次いでTsOH・H<sub>2</sub>O(約0.5g)を添加した。該反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、さらにTsOH・H<sub>2</sub>O(約0.25g)を添加し、該反応混合物を一晩攪拌した。該反応混合物を室温で濃縮して、得られた残渣をエーテルに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで食塩水で洗浄した。エーテル層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、15%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル3,3-ジメトキシシクロペンタンカルボキシレート22.2g(90%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CDCl<sub>3</sub>): 3.21(s、3H)、3.20(s、3H)、2.80(m、1H)、2.10から1.80(bm、6H)、1.46(s、9H)。<sup>13</sup>C NMR(125MHz、CDCl<sub>3</sub>): 174.9、111.2、80.3、67.8、49.2、42.5、37.4、33.8、28.3、22.0。

10

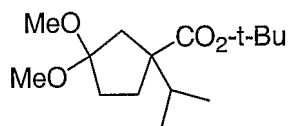
20

## 【0191】

段階C

## 【0192】

## 【化52】



## 【0193】

THF(150mL)に溶かしたLDA(1.5M、シクロヘキサン溶液、41mL、61mmol)の冷却溶液(-78)に、THF25mLに溶かしたtert-ブチル3,3-ジメトキシシクロペンタンカルボキシレート(9.37g、40.7mmol)を10分間かけて滴下した。得られた混合物を-78で30分間攪拌して、次いで2-ヨードプロパン(16.3mL、163mmol)を滴下して処理した。さらに10分間攪拌した後、該反応混合物を室温まで温めた。一晩攪拌後、該反応混合物をエーテルで希釈して、食塩水で洗浄した。エーテル層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濾過して濃縮した。粗生成物を真空で一晩保存した後、MPLC(シリカ、20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル1-イソプロピル-3,3-ジメトキシシクロペンタンカルボキシレート8.32gを得た(75%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CDCl<sub>3</sub>): 3.21(s、3H)、3.18(s、3H)、2.56(大体d、J=14Hz、1H)、2.26(m、1H)、1.78~1.89(m、3

30

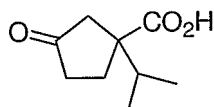
40

## 【0194】

段階D

## 【0195】

## 【化53】



## 【0196】

tert-ブチル1-イソプロピル-3,3-ジメトキシシクロペンタンカルボキシレート(8.32g、30.5mmol)をジオキサンに溶かした4N無水HCl溶液(50mL)に溶解し、水(10mL)を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。該残渣をDCMに溶解し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し濃縮して、1-イソプロピル-3-オキソシクロペンタンカルボン酸5.44gを得た(精製せずに使用した)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.70(d、J=18.1Hz、1H)、2.44~2.39(m、1H)、2.30~2.15(m、2H)、2.14(dd、J=18.1、1.0Hz、1H)、2.06(p、J=6.9Hz、1H)、1.98(m、1H)、0.98(dd、J=11.4、6.9Hz、6H)。

10

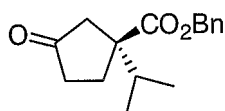
## 【0197】

段階E:

## 【0198】

## 【化54】

20



## 【0199】

DCM(75mL)に溶かした1-イソプロピル-3-オキソシクロペンタンカルボン酸(5.44g、32.0mmol)の冷却溶液(0)を塩化オキサリル(8.36mL、95.9mmol)、次いでDMFを3滴で処理した。該反応混合物を室温まで温めて、1.75時間攪拌した。次に、該反応混合物を濃縮して、真空下で30分間保存した。得られた酸塩化物をDCM(75mL)に溶解し、0に冷却して、ベンジルアルコール(8.28mL、80.0mmol)、次いでトリエチルアミン(8.92mL、64.0mmol、滴下)で処理した。次いで、DMAP約100mgを添加して、該反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。該反応混合物をDCMで希釈して、1N HCl溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濾過して濃縮した。MPLC(シリカ、50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、ベンジル1-イソプロピル-3-オキソシクロペンタンカルボキシレート6.11g(73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、500MHz): 7.36(m、5H)、5.17(d、J=2.5Hz、2H)、2.85(d、J=18.5Hz、1H)、2.48(m、1H)、2.29(dd、J=10.0、3.0Hz、1H)、1.98~2.23(m、3H)、1.93(m、1H)、0.95(m、6H)。

30

40

## 【0200】

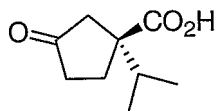
ラセミ生成物の分離は、キラルHPLCによって、キラルセルODカラムを使用し、15%2-プロパノール/ヘキサン(100mg/注入、プログラムされたGilson HPLCシステムを使用して実施)で溶出して実施した。最初に溶出した所望の異性体、ベンジル(1S)-1-イソプロピル-3-オキソシクロペンタンカルボキシレート2.11gを得た。

## 【0201】

段階F

## 【0202】

## 【化55】



## 【0203】

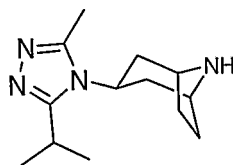
ベンジル(1S)-1-イソプロピル-3-オキシシクロペンタンカルボキシレート(1.27g、4.88mmol)をメタノール20mLに溶かしたPd/C(10%Degussa、500mg)と一緒にして、水素雰囲気下(バルーン)で2時間攪拌した。該反応は部分的にしか進行しないので(約30%が変換)、該反応混合物を濾過し、さらにPd/C(500mg)を添加し、該混合物を水素雰囲気下で5時間攪拌した。これで該反応は完了したので、該反応混合物をセライトで濾過して、濃縮して(1S)-1-イソプロピル-3-オキシシクロペンタンカルボン酸704mgを得て、さらに精製する必要はなかった。キラル分離後に得られたエステルは不純物によって活性がなくなったに違いないので、大量の触媒を使用したことに注意されたい。これは、この特定の試料に特有であった。通常はもっと少量の触媒を使用する。<sup>1</sup>H NMRは、前記のラセミ酸と一緒にあった(段階D)。

## 【0204】

(中間体7)

## 【0205】

## 【化56】



## 【0206】

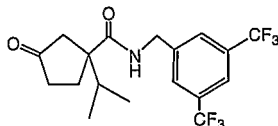
中間体7は、Perros、M.他、米国特許第2002/0013337号A1に記載されたように調製する。

## 【0207】

(中間体8)

## 【0208】

## 【化57】

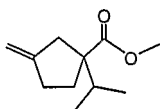


## 【0209】

段階A:

## 【0210】

## 【化58】



## 【0211】

テトラヒドロフラン(15mL)に溶かしたジイソプロピルアミド(530L、3. 50

76 mmol) の溶液を -78 °C まで冷却して、nBuLi (1.50 mL、3.76 mmol、2.5 M のヘキサン溶液) をシリンジで添加した。15 分後に、正味のメチル 3-メチレンシクロペンタンカルボキシレート 2 をシリンジで添加して、-78 °C での攪拌をさらに 30 分間続けた。臭化イソプロピル (921 μL、9.81 mmol) を注入し、得られた溶液を +5 °C まで一晩温めて、室温でさらに 8 時間攪拌した。該反応は塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) で反応停止し、ジエチルエーテル (2 x 50 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (2 x 40 mL)、食塩水 (1 x 40 mL) で洗浄して、(無水硫酸マグネシウムで) 乾燥して、該溶媒を減圧下で留去して (80 トール)、十分な純度で生成物 340 mg (57%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 4.86 (bs、1H)、4.81 (bs、1H)、3.67 (s、3H)、2.87 (bd、16.7 Hz、1H)、2.29 (m、3H)、1.90 (m、1H)、1.60 (m、1H)、1.34 (d、6.2 Hz、1H)、0.93 (d、3.7 Hz、3H)、0.91 (d、3.7 Hz、3H)。

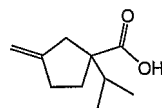
10

【0212】

段階 B:

【0213】

【化59】



20

【0214】

水酸化リチウム 1 水和物 1.114 g (26.56 mmol) を含有するジオキサン (4 mL) 及び水 (4 mL) の混合物に溶かしたメチル 3-メチレン-1-イソプロピルシクロペンタンカルボキシレート (段階 A) の溶液をメタノールと共にホモゲナイズし、80 °C で 48 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水で溶解して、非酸性成分をジエチルエーテル (3 x 30 mL) で抽出して、一緒にしたエーテルを水で逆洗した (1 x 30 mL)。一緒にした水層を 2 N HCl で酸性化し、クロロホルム (6 x 30 mL) で抽出して、乾燥して (無水硫酸マグネシウム)、乾燥するまで留去して、粗酸 1.25 g が残存した。これは、さらに精製することなく次段階で使用した。

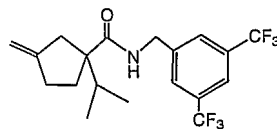
30

【0215】

段階 C:

【0216】

【化60】



40

【0217】

ジクロロメタン (50 mL) に溶かした前段階の 3-メチレン-1-イソプロピルシクロペンタンカルボン酸 (1.25 g、7.44 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン塩酸塩 (2.08 g、7.44 mmol)、ジメチルアミノピリジン (111.0 mg、0.91 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29 mL、7.44 mmol) 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC、2.85 g、14.9 mmol) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。該反応混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈して、水 (3 x 50 mL)、食塩水 (1 x 50 mL) で洗浄し、(無水硫酸ナトリウムで) 乾燥して、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物を mp1c で精製して (Lobar Fertigsäule、LiChroprep、40~63 μm、酢酸エチル/ヘキサン (1:4))、純粋な生

50

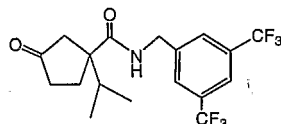
成物 910 mg (31%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (s, 1H)、7.70 (s, 2H)、6.20 (bs, 1H)、4.95 (bs, 1H)、4.88 (bs, 1H)、4.65 (dd, J = 15.70, 6.40 Hz, 1H)、4.50 (dd, J = 15.50, 5.70 Hz, 1H)、2.68 (bd, J = 16.20 Hz, 1H)、2.50 から 2.10 (bm, 4H)、1.96 (h, J = 6.9 Hz, 1H)、1.74 (m, 1H)、0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.85 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0218】

段階 D :

【0219】

【化61】



10

【0220】

ジクロロメタン (50 mL) に溶かした 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル 3-メチレン-1-イソプロピルシクロペンタン-カルボキシアミド (910 mg, 2.31 mmol) の溶液を -78 まで冷却して、永久的な青色がオレフィンの完全消費を示すまで、オゾン流を通過させた。過剰なオゾンを経過した後に窒素流でパーズして、トリフェニルホスフィン (729 mg, 2.78 mmol) を添加した。冷却槽を取り除いて、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌させた。溶媒を真空中で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル : ヘキサン / 1 : 2) で精製して、所望する生成物 760.7 mg (83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (s, 1H)、7.74 (s, 2H)、6.16 (bs, 1H)、6.61 (m, 2H)、2.78 (bd, J = 18.07 Hz, 1H)、2.40 から 2.20 (bm, 4H)、2.08 ~ 1.98 (m, 2H)、0.99 (d, J = 6.86 Hz, 3H)、0.97 (d, J = 6.87 Hz, 3H)。

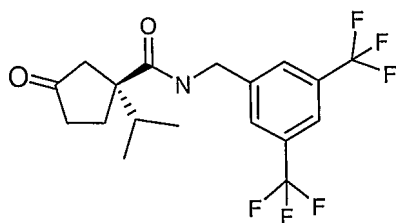
20

【0221】

(中間体 9)

【0222】

【化62】



30

【0223】

中間体 9 は、3-メチレン-1-イソプロピルシクロペンタンカルボン酸を中間体 6 に置き換えること以外は中間体 8 段階 C で説明した方法で合成した。

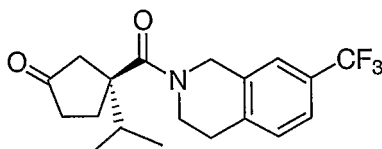
【0224】

(中間体 10)

【0225】

40

## 【化63】



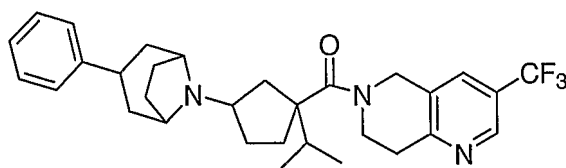
## 【0226】

中間体6 (100 mg、0.588 mmol) をDCM (20 mL) に溶解して、塩化オキサリル (153  $\mu$ L、1.76 mmol) 及びDMF (1滴) で順次処理した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して強い真空状態で30分間乾燥させた。得られた残渣をDCM (5 mL) に溶解し、DCM (5 mL) 及びトリエチルアミン (5 mL) に溶かした中間体1 (177 mg、0.882 mmol) の攪拌溶液に滴下した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、重炭酸塩、1N HCl水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して、所望する生成物230 mgを得て、さらに精製することなく直接使用した。

## 【実施例1】

## 【0227】

## 【化64】

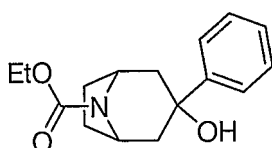


## 【0228】

段階A:

## 【0229】

## 【化65】



## 【0230】

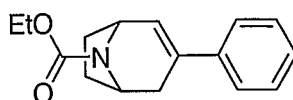
N-カルベトキシ-4-トロピノン (1 g、5 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、フェニルマグネシウムプロミド (1.38 g、7.61 mmol) を添加し、該反応物を室温で5時間攪拌した。該混合物を水で反応停止して、真空中で濃縮して、所望する生成物 (1.7 g、100%) を得た。結果は、LCMS及びHPLCで確認した (滞留時間 = 7.307分)。粗生成物は次段階で使用した。

## 【0231】

段階B:

## 【0232】

## 【化66】



## 【0233】

10

20

30

40

50

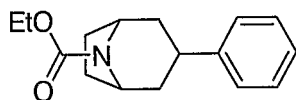
トルエン (20 mL) に溶かした段階 A の生成物 (1.7 g、6.2 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (25 mg、0.13 mmol) を添加し、該混合物を 120 で 2 時間還流して、真空中で濃縮して所望する生成物を得た (1.4 g、100%)。結果は、HPLC (滞留時間 = 8.427 分) で確認した。粗生成物は次段階で使用した。

【0234】

段階 C :

【0235】

【化67】



10

【0236】

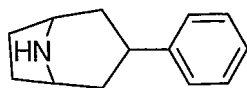
段階 B の生成物 (1.4 g、5.44 mmol) 及びメタノール (40 mL) の溶液に、パラジウム / 炭素 (140 mg) を添加し、該混合物を 50 psi (約 0.3 MPa) で一晩水素添加した。該混合物を濾過し、真空中で濃縮して、MPLC (0~50% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、所望する生成物 (500 mg、36%) を得た。結果は、HPLC (滞留時間 = 9.365 分) で確認した。

【0237】

段階 D :

【0238】

【化68】



20

【0239】

エチレングリコール (50 mL) に溶かした段階 C (500 mg、1.93 mmol) の生成物の溶液に、水酸化カリウム (2.16 g、38.6 mmol) 及びヒドラジン水和物 (580 mg、11.6 mmol) を添加して、該混合物を 145 で 3 時間加熱した。該混合物をエーテルで抽出して、水で洗浄して、セライトでメタノール / 塩化メチレン (5 / 95) によって濾過して、真空中で濃縮して所望する生成物を得た (400 mg、100%)。結果は LCMS で確認した。粗生成物は次段階で使用した。

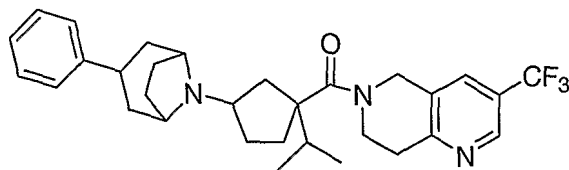
30

【0240】

段階 E :

【0241】

【化69】



40

【0242】

無水塩化メチレン (15 mL) に溶かした段階 D の生成物 (50 mg、0.27 mmol) の溶液に、中間体 4 (95 mg、0.27 mmol) を添加した。モレキュラーシーブ (50 mg) を添加した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (284 mg、1.34 mmol) を添加して、該混合物を一晩攪拌した。該混合物を塩化メチレンで抽出し重炭酸ナトリウムで洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空中で濃縮した。粗

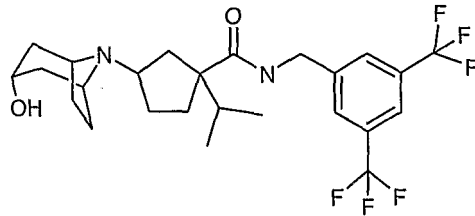
50

生成物を調製用プレート（10 / 89 / 1、メタノール / 塩化メチレン / 水酸化アンモニウム）で精製して、ジオキサンに溶かした4 N HClを添加して、該溶液を真空中で濃縮して、実施例1（55 mg、74%）を得た。LC-MS：MW計算値525.30、実測値526.6。

【実施例2】

【0243】

【化70】



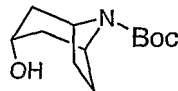
10

【0244】

段階A：

【0245】

【化71】



20

【0246】

THF（20 mL）に溶かしたN-Boc-ノルトロピノン（1.97 g、9.00 mmol）の溶液を冷却して、窒素保護下で-78℃で撹拌した。THFに溶かしたL-セレクトリドの1.0 M溶液（10 mL、10 mmol）を滴下した。次に、該反応混合物を室温で2時間撹拌して、飽和塩化アンモニウムで反応停止して、エーテルで2回抽出した。エーテル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、留去した。残渣をFC（シリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサンで溶出）で精製すると、白色固形物が得られた。LC-MS：228 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>の計算値：227

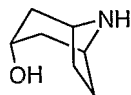
30

【0247】

段階B：

【0248】

【化72】



40

【0249】

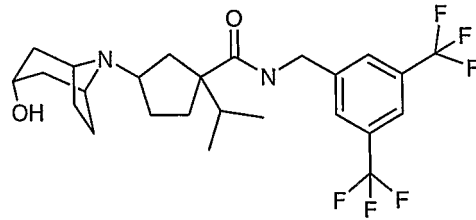
N-Boc-ノルトロピノール（段階A）（0.6 g）を4 N HCl / ジオキサン 5 mLで1時間処理して、留去して、乾燥して白色固形物を得て、精製することなく他の反応に使用した。

【0250】

段階C：

【0251】

## 【化 7 3】



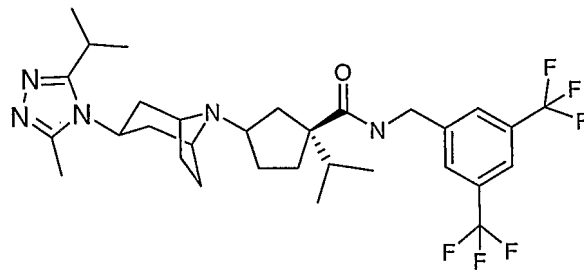
## 【 0 2 5 2】

ジクロロメタン (5 mL) に溶かした (B 段階の) 前記ノルトロピノール塩酸塩 (325 mg、2.00 mmol)、中間体 8 の生成物 (200 mg、0.5 mmol)、モレキュラーシーブ (4、200 mg)、DIEA (390 mg、3.0 mmol) 及びトリアセトキシボライドナトリウム (0.64 g、3.0 mmol) の混合物を一晩攪拌した。該反応を炭酸ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) と一緒に混合し、60 で 30 分間加熱し、ジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。ジクロロメタン溶液を硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、留去した。残渣を調製用 TLC (1000 ミクロン) に添加し、10% [1/9 水溶液、NH<sub>4</sub>OH/MeOH]/DCM で展開した。所望する生成物を白色固形物として得た (120 mg)。LC-MS: 507 C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の計算値: 506

## 【実施例 3】

## 【 0 2 5 3】

## 【化 7 4】



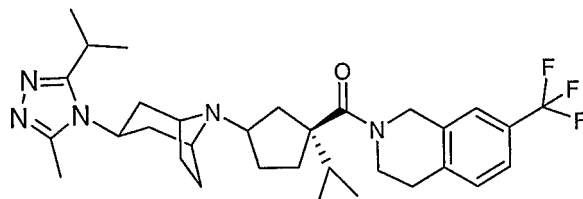
## 【 0 2 5 4】

実施例 3 は、中間体 9 を実施例 2、段階 B の生成物の代わりに使用すること以外は実施例 2 段階 C で説明した方法に従って調製する。個々の立体異性体は、キラルクロマトグラフィーによって分離した。

## 【実施例 4】

## 【 0 2 5 5】

## 【化 7 5】



## 【 0 2 5 6】

実施例 4 は、中間体 10 を実施例 2、段階 B の生成物の代わりに使用すること以外は実施例 2 段階 C で説明した方法に従って調製する。個々の立体異性体は、キラルクロマトグラフィーによって分離した。

## 【実施例 5】

## 【 0 2 5 7】

10

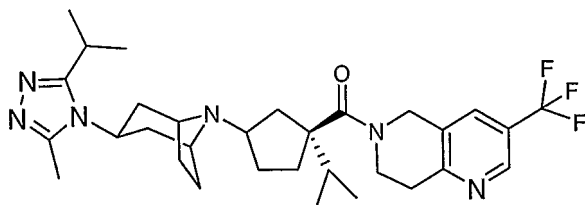
20

30

40

50

## 【化 7 6】



## 【0258】

実施例 5 は、中間体 5 を実施例 2、段階 B の生成物の代わりに使用すること以外は実施例 2 段階 C で説明した合成法に従って調製する。個々の立体異性体は、キラルクロマトグラフィーによって分離した。

## 【0259】

本発明を説明し、それらのある種の特定の実施形態を参照にして例示したが、当業者には、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、方法及び操作に様々な調節、変更、修飾、置換、欠失又は付加を行うことができることは明らかであろう。たとえば、前記で示した本発明の化合物の指示のいずれについても、治療する哺乳類の反応性の変動のために、本明細書で前記に説明した特定の投与量以外の有効な投与量を適用することができる。同様に、選択した特定の活性化合物若しくは現在の医薬担体が存在しているかどうか、並びに調剤の種類及び使用した投与様式によって観察された特異的な薬理的応答は変化することが可能で、このような結果の予期される変更若しくは差異は、本発明の目的及び実施に従って企図される。したがって、本発明は以下のクレームの範囲によって定義され、このようなクレームは合理的に広い意味で解釈されるものとする。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/00770
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/454, 31/4545, 31/445, 31/46; C07D 451/02, 401/04, 401/12, 401/14, 211/22; A61P 29/00 US CL : 514/304, 317, 318, 331; 546/124, 125, 127, 194, 234 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/304, 317, 318, 331; 546/124, 125, 127, 194, 234 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,545,023 B2 (YANG et al) 08 April 2003 (08.04.2003), columns 193-232, claims 1-25.	1, 2, 4, 6-35
A	US 3,647,804 A (RYNBRANDT et al) 07 March 1972 (07.03.1972), column 1, compound of formula XI.	1, 2, 4, 6-35
A, P	Database CAPLUS on STN, AN 2004:802715, JIAO et al. 'Preparation of amino cycobutylamide modulators of chemokine receptor activity,' abstract, WO 2004082682 A1, 30 September 2004 (30.09.2004), see entire abstract.	1, 2, 4, 6-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 16 June 2005 (16.06.2005)		Date of mailing of the international search report 18 JUL 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Evelyn Huang <i>Valerie Bell-Harris</i> Telephone No. 571-270-1600 <i>for</i>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/00770

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 4, 6, 8 and claims 1, 2, 7, 9-35 in part

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US05/0077**BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 4, 6, 8, and claims 1-2, 7, 9-35 in part, drawn to a compound of formula I wherein R2 and R22 do not form a ring, the composition and method of use thereof.

Group II, claim(s) 3, 5, and claims 1, 2, 7, 9-35 in part, drawn to a compound of formula I wherein R2 and R22 together form a ring, the composition and method of use thereof.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the monocyclic compound of Group I (wherein R2 and R22 do not form a ring) and the bicyclic compound of Group II (wherein R2 and R22 together form a ring) would not have been of sufficient similarity to allow a Markush grouping exhibiting utility, absent some teaching of equivalence in the prior art.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
<b>A 6 1 P 27/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/16	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 21/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/04	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 5/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/14	
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/08	
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	
<b>A 6 1 P 39/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 39/02	
<b>A 6 1 P 37/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/04	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	
<b>A 6 1 P 33/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 33/00	
<b>A 6 1 P 33/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 33/10	
<b>A 6 1 P 33/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 33/12	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 31/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/22	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119253  
弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920  
弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ヤン, リフー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー

- ン・アベニュー・126  
 (72)発明者 ミルズ, サンダー・ジー  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
 ン・アベニュー・126  
 (72)発明者 チヨウ, チヤンユウ  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
 ン・アベニュー・126  
 (72)発明者 ゴーブル, ステイブン・デー  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
 ン・アベニュー・126  
 (72)発明者 パスターナク, アレクサンダー  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー  
 ン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C064 AA01 CC01 EE03 EE07 FF04 GG04 GG09 GG19  
 4C072 MM02 UU01  
 4C086 AA01 AA03 CB15 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA33 ZA34 ZA36  
 ZA39 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05  
 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZB37  
 ZB38 ZB39 ZC06 ZC33 ZC37 ZC42 ZC55